



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 106068256 B

(45) 授权公告日 2020.10.23

(21) 申请号 201480073611.7

(22) 申请日 2014.12.19

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106068256 A

(43) 申请公布日 2016.11.02

(30) 优先权数据

61/919,390 2013.12.20 US

61/919,394 2013.12.20 US

62/075,743 2014.11.05 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2016.07.19(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/071644 2014.12.19(87) PCT国际申请的公布数据
W02015/095783 EN 2015.06.25(73) 专利权人 艾吉因生物股份有限公司
地址 美国马里兰州(72) 发明人 B·梅克纳恩 J·A·巴特拉
黄建星(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

代理人 崔锡强

(51) Int.Cl.

C07D 237/26 (2006.01)

(56) 对比文件

W0 2012/068149 A1, 2012.05.24

W0 2012/059482 A1, 2012.05.10

Guido Achermann et al..Discovery of the imidazo[1,5-a][1,2,4]-triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine scaffold as a novel, potent and selective GABAA $\alpha 5$ inverse agonist series.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2009,第19卷第5746-5752页.

审查员 冯媛

权利要求书14页 说明书141页 附图10页

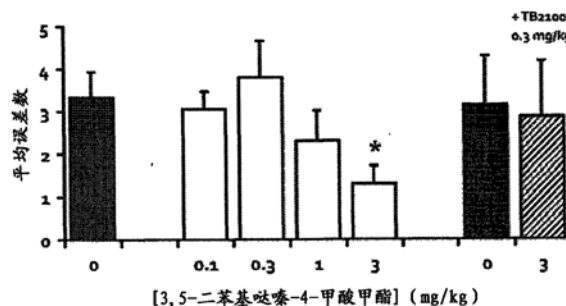
(54) 发明名称

用于治疗认知损害的苯并二氮杂萘衍生物、组合物和方法

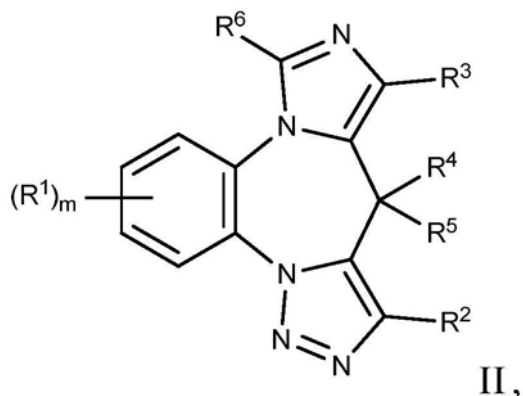
(57) 摘要

本发明涉及苯并二氮杂萘衍生物、包含治疗有效量的那些苯并二氮杂萘衍生物的组合物和在治疗与中枢神经系统(CNS)障碍相关的认知损害中使用这些衍生物或组合物的方法。具体而言,其涉及如本文所述的含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体激动剂(例如,含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体正向变构调节剂)在有需要或处于风险中的受试者中治疗与中枢神经系统(CNS)障碍相关的认知损害的应用,所述受试者包括但不限于患有与年龄相关的认知损害、轻度认知损害(MCI)、遗忘性MCI(aMCI)、与年龄相关的记忆损害(AAMI)、与年龄相关的认知减退(ARCD)、痴呆、阿尔茨海默病(AD)、前驱AD、创伤后应激障碍(PTSD)、精神分裂症、双相性精神

障碍、肌萎缩侧索硬化(ALS)、与癌症治疗相关的认知损害、精神发育迟缓、帕金森病(PD)、孤独症谱系障碍、脆性X染色体异常、雷特综合征、强迫行为和物质成瘾或处于其风险中的受试者。



1. 式II的化合物:



或其可药用盐、光学异构体、Z异构体、E异构体、互变异构体或组合,其中:

m是选自0-4的整数;

R¹选自卤素;-R,该R选自:-H、(C1-C12)-脂族基-;以及-OR,其中R为-H或(C1-C12)-脂族基-;

R²选自-R,R选自(C1-C12)-脂族基-、(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族基-、(C6-C10)-芳基-O-(C1-C12)脂族基-、(5元至10元的杂芳基)-(C1-C12)-脂族基-和(3元至10元的杂环基)-(C1-C12)脂族基-;- (CR₂)₁₋₃-OR,其中R为-H或(C1-C12)-脂族基-;-C(O)R,其中R为-H;以及-C(O)OR,其中R为(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族基-;

R³选自卤素;-R,R为-H、(C1-C12)-脂族基-、(C6-C10)-芳基-或5元至10元的杂芳基;-C(O)R,其中R为(C1-C12)-脂族基-;-C(O)OR,其中R为(C1-C12)脂族基-;-SO₂R,其中R为(C6-C10)-芳基-;-CN;-C(O)N(R)₂,其中R为-H;以及-(CR₂)₁₋₃-OR,其中R为(C1-C12)-脂族基-;

R⁴和R⁵为-H;

各R⁶是-H;

其中所述的杂环基具有1-4个独立地选自N、O和S的杂原子,且所述的杂芳基具有1-4个独立地选自N、O和S的杂原子;

其中R每次出现时独立地被0-5个R'取代;

其中R'每次出现时独立地选自卤素;-R'',R''为-(C1-C6)-烷基;-OR'',其中R''为-(C1-C6)-烷基;-CN;-CF₃;以及-N(R'')₂,其中R''为-(C1-C6)-烷基或(C6-C10)-芳基-(C1-C6)-烷基。

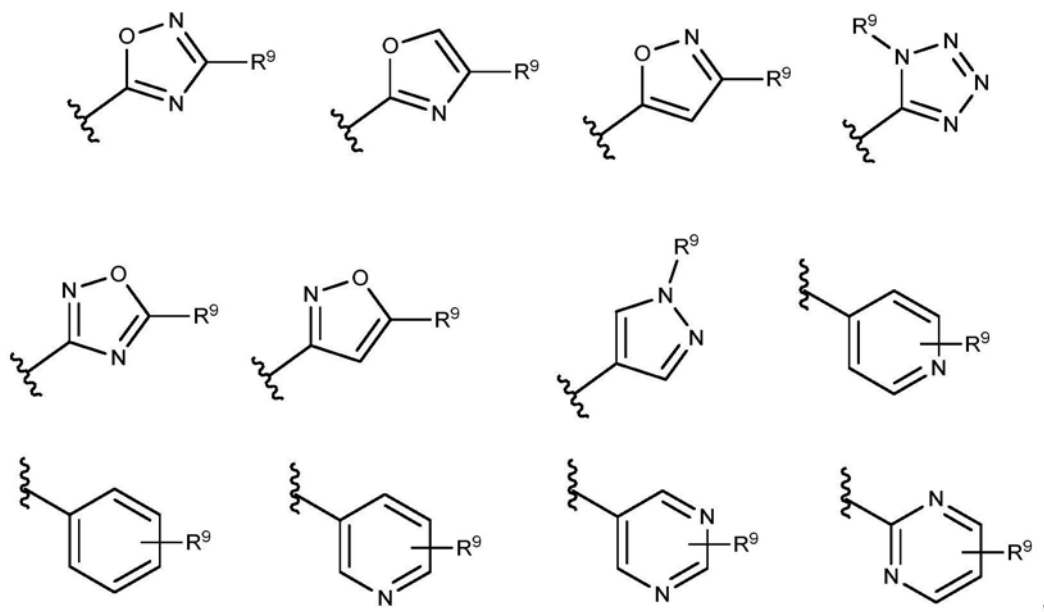
2. 根据权利要求1的化合物,或其可药用盐、光学异构体、Z异构体、E异构体、互变异构体或组合,其中R²选自-(C1-C6)烷基;-CH₂-O((C1-C6)烷基)-、-C((C1-C6)烷基)₂₁₋₃-O((C1-C6)烷基)-、-CH₂OPh、-CH₂CH₂Ph、-CH₂CH₂OPh、-CH₂-吡咯烷、-CH₂-吗啉、-CH₂-吡啶或-CH₂Ph,其中所述的-(C1-C6)烷基、-CH₂OPh、-CH₂CH₂Ph、-CH₂CH₂OPh、-CH₂-吡咯烷、-CH₂-吗啉、-CH₂-吡啶和-CH₂Ph被0-3个R'取代,R'独立地选自-F,-Cl,-Me,-Et,-OMe,-OEt,CN、CF₃和-N(R'')₂,其中R''为-(C1-C6)-烷基或(C6-C10)-芳基-(C1-C6)-烷基。

3. 根据权利要求1或2的化合物,或其可药用盐、光学异构体、Z异构体、E异构体、互变异构体或组合,其中R¹每次出现时独立地是-F,-Cl,-Br,-H,-(C1-C6)烷基、-O((C1-C6)烷基)、-OH、-CF₃和-OCF₃,其中所述的(C1-C6)烷基独立地被0-5个R'取代。

4. 根据权利要求3的化合物,或其可药用盐、光学异构体、Z异构体、E异构体、互变异构

体或组合,其中至少一个 R^1 是-OMe。

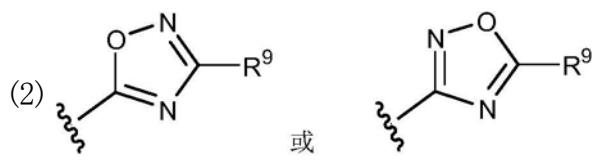
5. 根据权利要求1或2的化合物,或其可药用盐、光学异构体、Z异构体、E异构体、互变异构体或组合,其中 R^3 是-H、-F、-Br、-Cl、-(C1-C6)烷基、-CN、-CF₃、-C(O)NH₂、-C(O)-(C1-C6)烷基)、-SO₂-(C6-C10)-芳基)、-C(O)O-(C1-C6)烷基)、-(C2-C6)-烯基、-(C2-C6)-炔基、-(C6-C10)-芳基或5元至10元的杂芳基-,其中所述的烷基、烯基、炔基独立地被0-5个 R' 取代,且各-(C6-C10)-芳基、5元至10元的杂芳基-选自:



其中 R^9 选自-H、-Me、-Et、-CF₃、异丙基和叔丁基。

6. 根据权利要求5的化合物,或其可药用盐、光学异构体、Z异构体、E异构体、互变异构体或组合,其中 R^3 是:

(1) -C(O)OMe或-C(O)OEt;或



其中 R^9 选自-H、-Me、-Et、-CF₃、异丙基和叔丁基。

丁基。

7. 根据权利要求1的化合物,或其可药用盐、光学异构体、Z异构体、E异构体、互变异构体或组合,其中:

m 是0-3;

R^1 各自独立地选自:卤素、-H、-(C1-C6)烷基、-OH、-O-(C1-C6)烷基),其中所述的烷基独立地被0-5个 R' 取代;

R^2 选自:-(C1-C6)烷基、(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族基-、(C6-C10)-芳基-O-(C1-C12)脂族基-和(5元至10元的杂芳基)-(C1-C12)-脂族基-,其中所述的烷基、芳基或杂芳基独立地被0-5个 R' 取代;

R^3 选自:-(C1-C6)烷基和-C(O)O-(C1-C6)烷基),其中所述的烷基独立地被0-5个 R' 取代;

R^4 和 R^5 为-H;且

R^6 为-H。

8. 根据权利要求7的化合物,或其可药用盐、光学异构体、Z异构体、E异构体、互变异构体或组合,其中:

m 是0、1或2;

当 m 是1或2时, R^1 至少一次出现是卤素或-0((C1-C6)烷基);

R^2 选自:- (C1-C6)烷基、(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族基-和(C6-C10)-芳基-0-(C1-C12)脂族基-,其中所述的芳基独立地被0-5个独立地选自-F、-Me和-OMe的 R' 取代;

R^3 是-C(O)O((C1-C6)烷基);

R^4 和 R^5 均是-H;且

R^6 是-H。

9. 根据权利要求1的化合物,或其可药用盐、光学异构体、Z异构体、E异构体、互变异构体或组合,其中:

m 是0-3;

R^1 各自独立地选自:卤素、-H、-(C1-C6)烷基、-OH、-O((C1-C6)烷基)、-CF₃和-OCF₃,其中所述的-(C1-C6)烷基独立地被0-5个 R' 取代;

R^2 选自:- (C1-C6)烷基、(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族基-、(C6-C10)-芳基-0-(C1-C12)脂族基-、(5元至10元的杂芳基)-(C1-C12)脂族基-和(3元至10元的杂环基)-(C1-C12)脂族基-,其中所述的-(C1-C6)烷基、(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族基-、(C6-C10)-芳基-0-(C1-C12)脂族基-、(5元至10元的杂芳基)-(C1-C12)脂族基-和(3元至10元的杂环基)-(C1-C12)脂族基-独立地被0-5个 R' 取代;

R^3 选自:- (C1-C6)烷基、-C≡CH、-CN、卤素、-SO₂((C6-C10)-芳基)、-C(O)NH₂、-C(O)O((C1-C6)烷基)、-C(O)((C1-C6)烷基)、-(C6-C10)芳基和5元至10元的杂芳基,其中-(C6-C10)芳基和(C1-C6)烷基独立地被0-5个 R' 取代;

R^4 和 R^5 为-H;且

R^6 为-H。

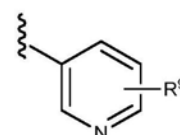
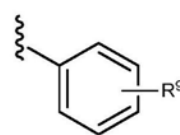
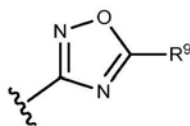
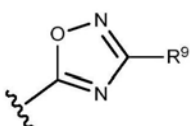
10. 根据权利要求9的化合物或其可药用盐、光学异构体、Z异构体、E异构体、互变异构体或组合,其中:

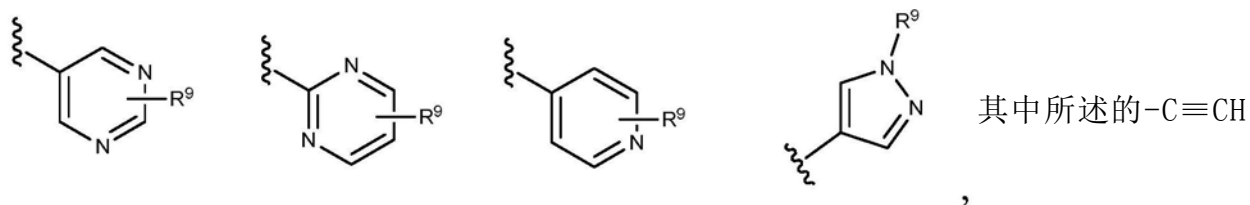
m 是0、1或2;

当 m 是1或2时, R^1 至少一次出现是卤素或-0((C1-C6)烷基);

R^2 选自-(C1-C6)烷基、(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族基-、(C6-C10)芳基-0-(C1-C12)脂族基-、(5元至10元的杂芳基)-(C1-C12)脂族基-和(3元至10元的杂环基)-(C1-C12)脂族基-,其中所述的-(C1-C6)烷基、(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族基-、(C6-C10)芳基-0-(C1-C12)脂族基-、(5元至10元的杂芳基)-(C1-C12)脂族基-和(3元至10元的杂环基)-(C1-C12)脂族基-独立地被0-3个 R' 取代;

R^3 是卤素、-CN、-C≡CH、-C(O)NH₂、-(C1-C6)烷基、-C(O)((C1-C6)烷基)、-C(O)O((C1-C6)烷基)、-SO₂(Ph(Me))、





和 $-(C1-C6)$ 烷基独立地被0-3个 R' 取代,且其中 R^9 选自 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-CF_3$ 、异丙基、叔丁基和环丙基;

R^4 和 R^5 均是 $-H$;且

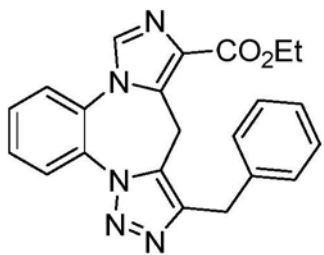
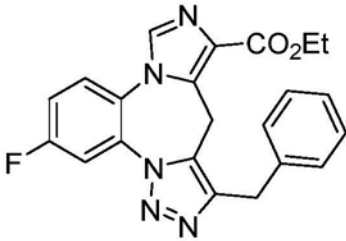
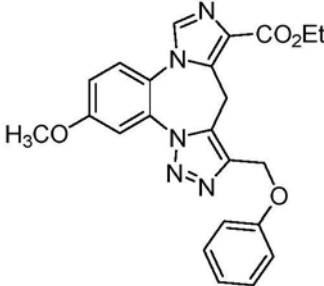
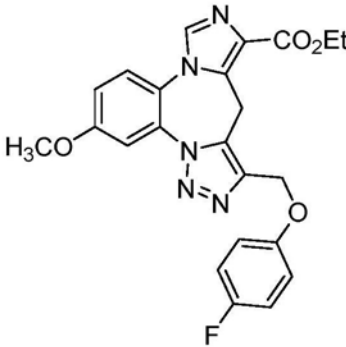
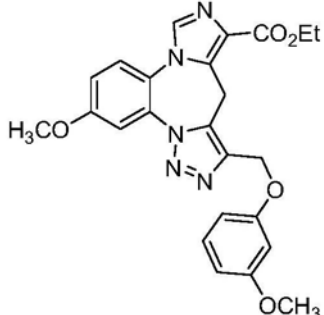
R^6 是 $-H$ 。

11. 根据权利要求10的化合物或其可药用盐、光学异构体、Z异构体、E异构体、互变异构体或组合,其中 R^3 是

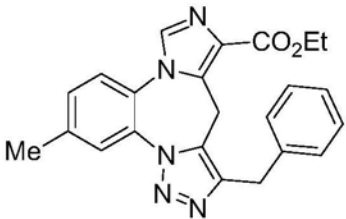
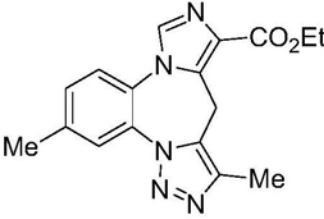
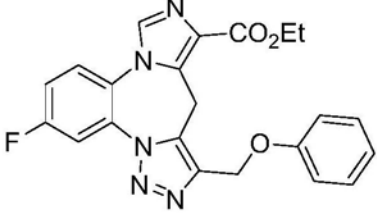
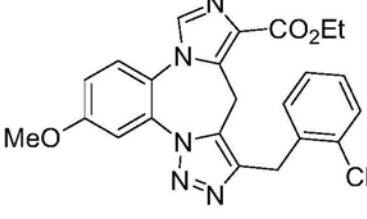
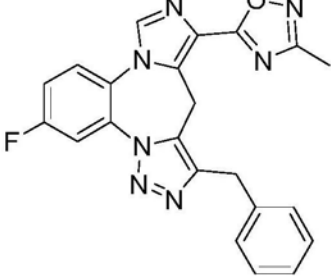
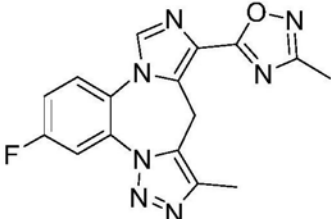
或, 其中 R^9 选自 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-CF_3$ 、异丙基和叔丁基。

12. 化合物,其选自:

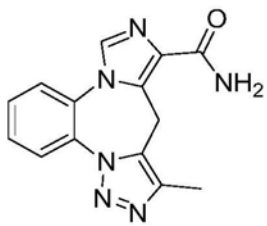
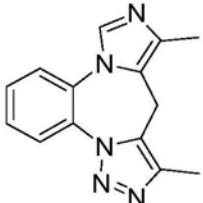
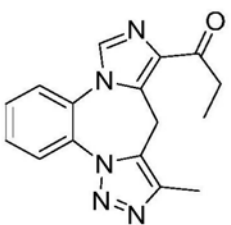
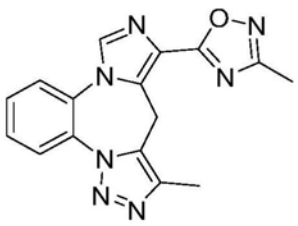
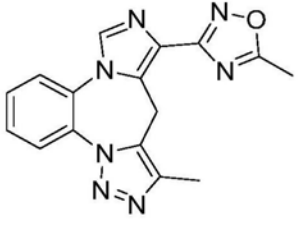
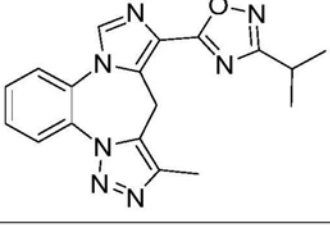
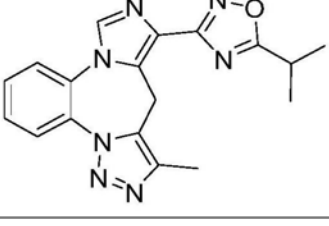
化合物	结构
1	
2	
3	
4	

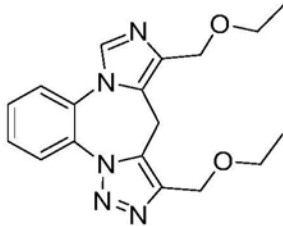
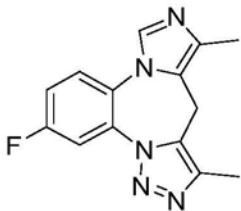
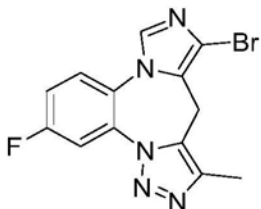
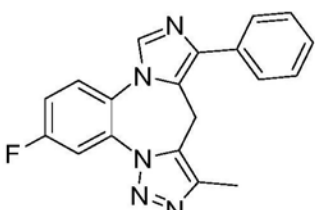
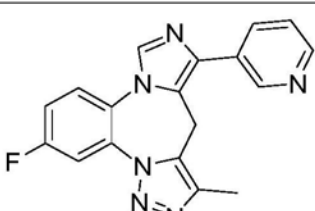
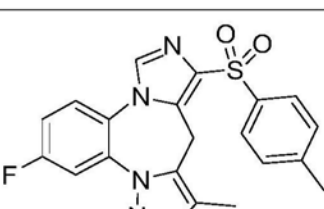
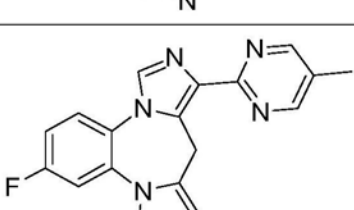
化合物	结构
5	
6	
9	
10	
11	

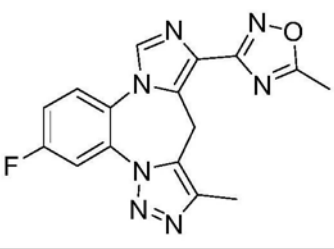
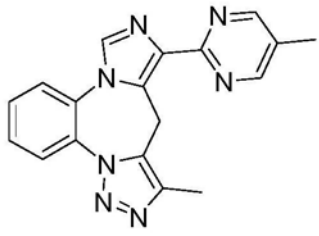
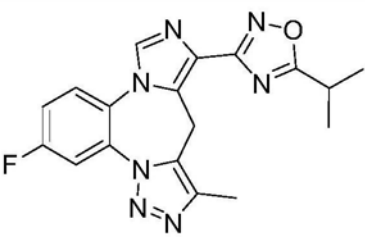
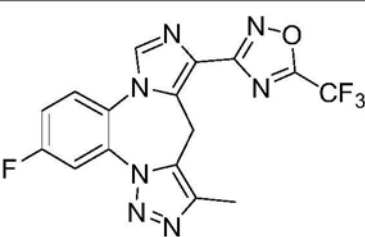
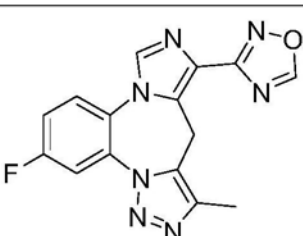
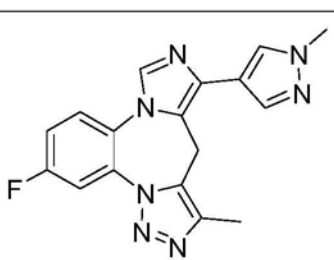
化合物	结构
49	
50	
51	
52	
53	
54	

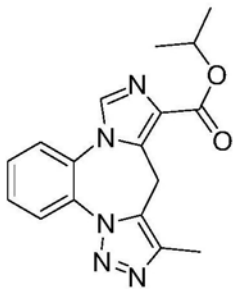
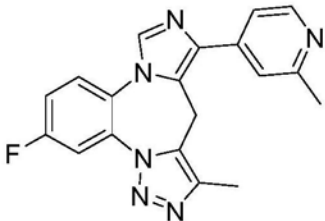
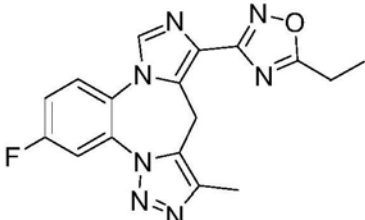
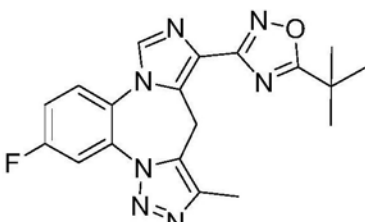
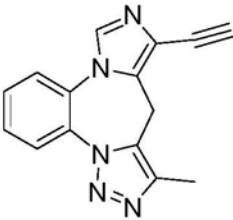
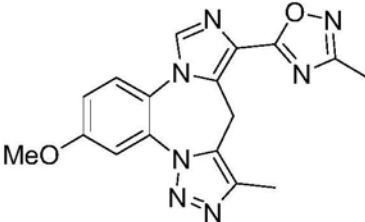
化合物	结构
101	
102	
107	
108	
109	
110	

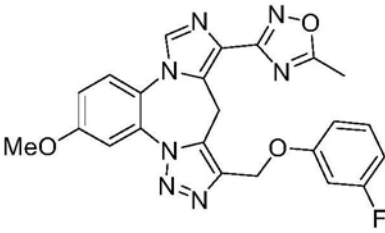
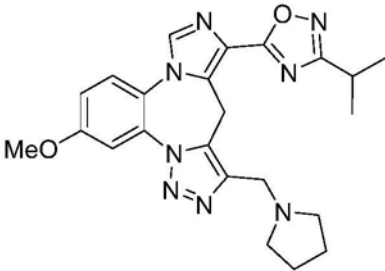
化合物	结构
111	 <chem>CCOC(=O)c1nc2c(c1)nn3c2cnn3Cc4ccncc4</chem>
112	 <chem>CC(C)OC(=O)c1nc2c(c1)nn3c2cnn3Cc4cc(F)ccc4</chem>
113	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)c1nc2c(c1)nn3c2cnn3Cc4cc(F)ccc4</chem>
114	 <chem>FC(F)(F)COC(=O)c1nc2c(c1)nn3c2cnn3Cc4cc(F)ccc4</chem>
115	 <chem>N#Cc1nc2c(c1)nn3c2cnn3Cc4cc(F)ccc4</chem>
116	 <chem>N#Cc1nc2c(c1)nn3c2cnn3Cc4cc(F)ccc4</chem>

化合物	结构
117	
121	
125	
126	
127	
132	
133	

化合物	结构
134	
135	
136	
139	
140	
143	
144	

化合物	结构
145	
146	
149	
150	
151	
152	

化合物	结构
153	
154	
155	
160	
161	
167	

化合物	结构
168	
170	

或其可药用盐、光学异构体、Z异构体、E异构体、互变异构体或组合。

13. 药物组合物,其包含治疗有效量的根据权利要求1-12中任意一项的化合物或其可药用盐、光学异构体、Z异构体、E异构体、互变异构体或组合;以及可接受的载体、辅助剂或媒介物。

14. 根据权利要求13的药物组合物,其中所述组合物还包含第二种治疗剂。

15. 根据权利要求14的药物组合物,其中第二种治疗剂为:

- (1) 选自抗精神病药、美金刚或乙酰胆碱酯酶抑制剂的药物;
- (2) 选自阿立哌唑、奥氮平和齐拉西酮的抗精神病药及其可药用盐、水合物、溶剂化物和多晶型物;
- (3) 美金刚、其可药用盐、水合物、溶剂化物或多晶型物;
- (4) 选自多奈哌齐、加兰他敏和雷司替明的乙酰胆碱酯酶抑制剂及其可药用盐、水合物、溶剂化物和多晶型物。

16. 权利要求13-15中任意一项的药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于在有需要的受试者中治疗与中枢神经系统障碍相关的认知损害。

17. 权利要求16的用途,其中所述中枢神经系统障碍是:(1) 与年龄相关的认知损害;(2) 痴呆;(3) 精神分裂症或双相性精神障碍;(4) 肌萎缩侧索硬化;(5) 创伤后应激障碍;(6) 与癌症治疗相关的认知障碍;(7) 精神发育迟缓;(8) 帕金森病;(9) 孤独症;(10) 强迫行为;或(11) 物质成瘾。

18. 权利要求17的用途,其中所述与年龄相关的认知损害是轻度认知损害。

19. 权利要求18的用途,其中所述轻度认知损害是遗忘性轻度认知损害。

20. 权利要求17的用途,其中所述痴呆是阿尔茨海默病。

用于治疗认知损害的苯并二氮杂革衍生物、组合物和方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2013年12月20日提交的美国临时专利申请 61/919,390、2013年12月20日提交的61/919,394和2014年11月5日 提交的62/075,743的权益和优先权。将上述申请的每一项以其全部引入 本文作为参考。

[0003] 政府支持的声明

[0004] 本发明是根据美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health (NIH)) 授予的Grant No.U01 AG041140的政府支持而进行的,特别是, 美国政府的一个机构,美国国家衰老研究所 (NIA) 的部门。美国政府 对于本发明具有一定的权利。

发明领域

[0005] 本申请涉及在需要治疗的或处于与中枢神经系统 (CNS) 障碍相关的 认知损害风险中的受试者中治疗与中枢神经系统 (CNS) 障碍相关的认知 损害的化合物、组合物和方法。

[0006] 发明背景

[0007] 作为衰老的正常后果或作为中枢神经障碍的后果,认知能力可以减 退。

[0008] 例如,大部分老年人经历了认知能力的减退,其超过在正常衰老中 典型的认知能力的减退。认知功能的这类与年龄相关的丧失临床表征为 进行性的记忆、认知、推理和判断的丧失。轻度认知损害 (MCI)、与年 龄相关的记忆损害 (AAMI)、与年龄相关的认知减退 (ARCD) 或类似的临 床分组是与这类与年龄相关的认知功能丧失相关的病症之一。根据一 些 估计,仅美国就有多于1,600万人患有AAMI (Barker等人,1995),而 MCI估计会影响到美国550-700万65岁以上的人 (Plassman等人,2008)。

[0009] 认知损害也与其它中枢神经系统 (CNS) 障碍相关,诸如痴呆、阿尔茨海默病 (AD)、前驱AD、创伤后应激障碍 (PTSD)、精神分裂症、双相性精神障碍 (特别是躁狂症)、肌萎缩性侧索硬化 (ALS)、与癌症治疗相关的认知损害、精神发育迟滞、帕金森病 (PD)、孤独症谱系障碍、脆性X染色体异常、雷特综合征、强迫行为和物质成瘾。

[0010] 因此,存在对有效治疗与中枢神经系统 (CNS) 障碍相关的认知损害 和改善诊断为患有例如与年龄相关的认知损害、MCI、遗忘性MCI、AAMI、ARCD、痴呆、AD、前驱AD、PTSD、精神分裂症或双相性精 神障碍 (特别是躁狂症)、肌萎缩侧索硬化 (ALS)、与癌症治疗相关的 认知 损害、精神发育迟缓、帕金森病 (PD)、孤独症谱系障碍、脆性X染色体 异常、雷特综合征、强迫行为和物质成瘾和伴认知损害的类似中枢神经 系统 (CNS) 障碍或处于它们发展的风险中的患者的认知功能的需要。

[0011] GABA_A受体 (GABA_A R) 是来自不同亚单位 (α 1-6、 β 1-3、 γ 1-3、 δ 、 ϵ 、 π 、 θ) 库的五聚化 装配物,所述不同的亚单位库形成神经递质 γ -氨基丁 酸 (GABA) 门控的Cl⁻可透过的通道。不同的药理学效应,包括焦虑症、癫痫症、失眠症、前驱麻醉镇静和肌松弛由不同的GABA_A 亚型介导。

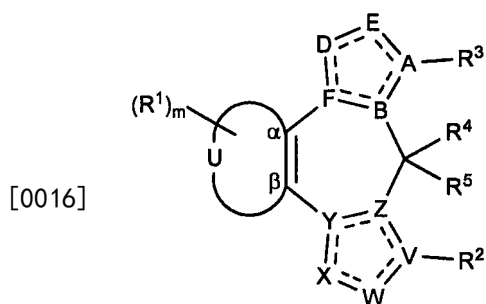
[0012] 各种研究已经证明GABA信号传导减少与具有认知损害的不同 CNS障碍相关。特别

地,在哺乳动物脑中相对稀少的包含 $\alpha 5$ 的GABA_A R在改变学习和记忆中起作用。在先的研究证明随着与年龄相关的认知 衰退,大鼠中GABA_A受体的 $\alpha 5$ 亚单位的海马表达减少(参见国际专利 申请公开W02007/019312)。这样的结果表明正调节包含 $\alpha 5$ 的GABA_A R 功能可有效地治疗与所述CNS障碍相关的认知损害。

[0013] 因此,对可用于治疗与所述CNS障碍相关的认知损害的治疗制剂 的包含 $\alpha 5$ 的GABA_A R的正变构调节剂存在需求。

[0014] 发明概述

[0015] 本发明通过提供式I的化合物致力于上述需要:



I,

[0017] 或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合,其 中:

[0018] U和由 α 和 β 标示的两个碳原子一起形成具有0-2个氮原子的5-或 6-元的芳环;

[0019] A是C、CR⁶或N;

[0020] B和F各自独立地选自C、CR⁶和N,其中B和F不能都是N;

[0021] D选自N、NR⁷、O、CR⁶或C(R⁶)₂;

[0022] E是N、NR⁷、CR⁶或C(R⁶)₂;

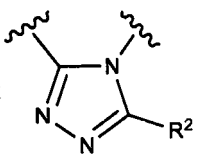
[0023] W是N、NR⁷、CR⁶或C(R⁶)₂;

[0024] X是N、NR⁷、O、CR⁶或C(R⁶)₂;

[0025] Y和Z各自独立地选自C、CR⁶和N,其中Y和Z不能都是N;

[0026] V是C或CR⁶,


[0027] 或当Z是C或CR⁶时,V是C、CR⁶或N;

[0028] 其中当由X、Y、Z、V和W形成的环是 , 则R²是-OR⁸、-SR⁸、-(CH₂)_nOR⁸、-

(CH₂)_nO(CH₂)_nR⁸、-(CH₂)_pR⁸和-(CH₂)_nN(R'')R¹⁰; 且其中R²独立地被0-5个R' 取代;

[0029] m和n独立地是选自0-4的整数;

[0030] p是选自2-4的整数;

[0031] 键“”,每次出现时是单键或双键;

[0032] R¹、R²、R⁴和R⁵每次出现时各自独立地选自:卤素、-R、-OR、-NO₂、-NCS、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SiR₃、-N(R)₂、-SR、-SOR、-SO₂R、-SO₂N(R)₂、-SO₃R、-(CR₂)₁₋₃R、-(CR₂)₁₋₃OR、-(CR₂)₀₋₃C(O)NR(CR₂)₀₋₃R、-(CR₂)₀₋₃C(O)NR(CR₂)₀₋₃OR、-C(O)R、-C(O)C(O)R、-C(O)CH₂C(O)R、-C(S)R、-C(S)OR、-C(O)OR、-C(O)C(O)OR、-C(O)C(O)N(R)₂、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂、-OC

(O) N(R)₂、-C(S) N(R)₂、-(CR₂)₀₋₃NHC(O)R、-N(R) N(R) COR、-N(R) N(R) C(O) OR、-N(R) N(R) CON(R)₂、-N(R) SO₂R、-N(R) SO₂N(R)₂、-N(R) C(O) OR、-N(R) C(O) R、-N(R) C(S) R、-N(R) C(O) N(R)₂、-N(R) C(S) N(R)₂、-N(COR) COR、-N(OR) R、-C(=NH) N(R)₂、-C(O) N(OR) R、-C(=NOR) R、-OP(O)(OR)₂、-P(O)(R)₂、-P(O)(OR)₂和-P(O)(H)(OR)；

[0033] R³不存在或选自：

[0034] 卤素、-R、-OR、-NO₂、-NCS、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SiR₃、-N(R)₂、-SR、-SOR、-SO₂R、-SO₂N(R)₂、-SO₃R、-(CR₂)₁₋₃R、-(CR₂)₁₋₃OR、-(CR₂)₀₋₃-C(O)NR(CR₂)₀₋₃R、-(CR₂)₀₋₃-C(O)NR(CR₂)₀₋₃OR、-C(O)R、-C(O)C(O)R、-C(O)CH₂C(O)R、-C(S)R、-C(S)OR、-C(O)OR、-C(O)C(O)OR、-C(O)C(O)N(R)₂、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂、-OC(O)N(R)₂、-C(S)N(R)₂、-(CR₂)₀₋₃NHC(O)R、-N(R)N(R)COR、-N(R)N(R)C(O)OR、-N(R)N(R)CON(R)₂、-N(R)SO₂R、-N(R)SO₂N(R)₂、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(S)R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)C(S)N(R)₂、-N(COR)COR、-N(OR)R、-C(=NH)N(R)₂、-C(O)N(OR)R、-C(=NOR)R、-OP(O)(OR)₂、-P(O)(R)₂、-P(O)(OR)₂和-P(O)(H)(OR)；

[0035] R⁶各自独立地是-H或-(C1-C6)烷基；

[0036] R⁷各自独立地是-H或-(C1-C6)烷基；

[0037] R⁸各自独立地是-(C1-C6)烷基、-(C3-C10)-环烷基、(C6-C10)-芳基或5-至10-元的杂芳基，其中R⁸每次出现时独立地被0-5个R'取代；

[0038] R¹⁰各自独立地是-(C3-C10)-环烷基、3-至10-元的杂环基-、(C6-C10)-芳基或5-至10-元的杂芳基，其中R¹⁰每次出现时独立地被0-5个R'取代；

[0039] R独立地选自：

[0040] H-

[0041] (C1-C12)-脂族基-

[0042] (C3-C10)-环烷基-

[0043] (C3-C10)-环烯基-

[0044] [(C3-C10)-环烷基]-(C1-C12)-脂族基-

[0045] [(C3-C10)-环烯基]-(C1-C12)-脂族基-

[0046] [(C3-C10)-环烷基]-O-(C1-C12)-脂族基-

[0047] [(C3-C10)-环烯基]-O-(C1-C12)-脂族基-

[0048] (C6-C10)-芳基-

[0049] (C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族基-

[0050] (C6-C10)-芳基-O-(C1-C12)脂族基-

[0051] (C6-C10)-芳基-N(R'')-(C1-C12)脂族基-

[0052] 3-至10-元的杂环基-

[0053] (3-至10-元的杂环基)-(C1-C12)脂族基-

[0054] (3-至10-元的杂环基)-O-(C1-C12)脂族基-

[0055] (3-至10-元的杂环基)-N(R'')-(C1-C12)脂族基-

[0056] 5-至10-元的杂芳基-

[0057] (5-至10-元的杂芳基)-(C1-C12)-脂族基-

[0058] (5-至10-元的杂芳基)-O-(C1-C12)-脂族基-；且

[0059] (5-至10-元的杂芳基)-N(R'')-(C1-C12)-脂族基-

[0060] 其中所述杂环基具有1-4个独立地选自N、NH、O、S、SO和SO₂的杂原子,且所述杂芳基具有1-4个独立地选自N、NH、O和S的杂原子;

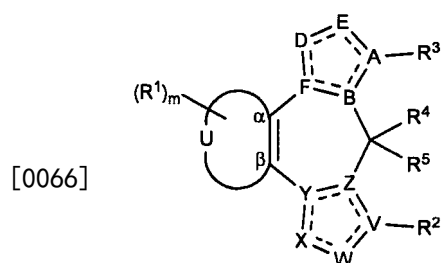
[0061] 其中R每次出现时独立地被0-5个R'取代;

[0062] 或当两个R基团键合于相同的原子时,这两个R基团与它们所连接的原子一起形成3-至10-元的芳族的或非-芳族的环,其具有0-4个独立地选自N、NH、O、S、SO和SO₂的杂原子,其中所述环任选地被0-5个R'取代,且其中所述环任选地稠合于(C6-C10)芳基、5-至10-元的杂芳基、(C3-C10)环烷基或3-至10-元的杂环基;

[0063] 其中R'每次出现时独立地选自卤素、-R''、-OR''、氧代、-CH₂OR''、-CH₂NR''₂、-C(O)N(R'')₂、-C(O)OR''、-NO₂、-NCS、-CN、-CF₃、-OCF₃和-N(R'')₂;

[0064] 其中R''每次出现时独立地选自H、-(C1-C6)-烷基、(C3-C6)-环烷基、3-至6-元的杂环基、5-至10-元的杂芳基、(C6-C10)-芳基、(5-至10-元的杂芳基)-(C1-C6)-烷基、(C6-C10)-芳基-(C1-C6)-烷基、(5-至10-元的杂芳基)-O-(C1-C6)-烷基或(C6-C10)-芳基-O-(C1-C6)-烷基。

[0065] 本申请的一些实施方案提供了式I的化合物:



I,

[0067] 或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合,其中:

[0068] U和由α和β标示的两个碳原子一起形成具有0-2个氮原子的5-或6-元的芳环;

[0069] A是C、CR⁶或N;

[0070] B和F各自独立地选自C、CR⁶和N,其中B和F不能都是N;

[0071] D选自N、NR⁷、O、CR⁶或C(R⁶)₂;

[0072] E是N、NR⁷、CR⁶或C(R⁶)₂;

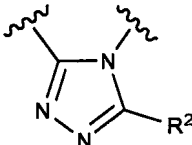
[0073] W是N、NR⁷、CR⁶或C(R⁶)₂;

[0074] X是N、NR⁷、O、CR⁶或C(R⁶)₂;

[0075] Y和Z各自独立地选自C、CR⁶和N,其中Y和Z不能都是N;

[0076] V是C或CR⁶,

[0077] 或当Z是C或CR⁶时,V是C、CR⁶或N;

[0078] 其中当由X、Y、Z、V和W形成的环是  时,则R²是-OR⁸、-SR⁸或-(CH₂)_nOR⁸;

_nOR⁸;

[0079] m和n各自独立地是选自0-4的整数;

[0080] 键“”,每次出现时是单键或双键;

[0081] R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 每次出现时各自独立地选自：卤素、-R、-OR、-NO₂、-NCS、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SiR₃、-N(R)₂、-SR、-SOR、-SO₂R、-SO₂N(R)₂、-SO₃R、-(CR₂)₁₋₃R、-(CR₂)₁₋₃-OR、-(CR₂)₀₋₃-C(O)NR(CR₂)₀₋₃R、-(CR₂)₀₋₃-C(O)NR(CR₂)₀₋₃OR、-C(O)R、-C(O)C(O)R、-C(O)CH₂C(O)R、-C(S)R、-C(S)OR、-C(O)OR、-C(O)C(O)OR、-C(O)C(O)N(R)₂、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂、-OC(O)N(R)₂、-C(S)N(R)₂、-(CR₂)₀₋₃NHC(O)R、-N(R)N(R)COR、-N(R)N(R)C(O)OR、-N(R)N(R)CON(R)₂、-N(R)SO₂R、-N(R)SO₂N(R)₂、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(S)R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)C(S)N(R)₂、-N(COR)COR、-N(OR)R、-C(=NH)N(R)₂、-C(O)N(OR)R、-C(=NOR)R、-OP(O)(OR)₂、-P(O)(R)₂、-P(O)(OR)₂和-P(O)(H)(OR)；

[0082] R^3 不存在或选自：

[0083] 卤素、-R、-OR、-NO₂、-NCS、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SiR₃、-N(R)₂、-SR、-SOR、-SO₂R、-SO₂N(R)₂、-SO₃R、-(CR₂)₁₋₃R、-(CR₂)₁₋₃-OR、-(CR₂)₀₋₃-C(O)NR(CR₂)₀₋₃R、-(CR₂)₀₋₃-C(O)NR(CR₂)₀₋₃OR、-C(O)R、-C(O)C(O)R、-C(O)CH₂C(O)R、-C(S)R、-C(S)OR、-C(O)OR、-C(O)C(O)OR、-C(O)C(O)N(R)₂、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂、-OC(O)N(R)₂、-C(S)N(R)₂、-(CR₂)₀₋₃NHC(O)R、-N(R)N(R)COR、-N(R)N(R)C(O)OR、-N(R)N(R)CON(R)₂、-N(R)SO₂R、-N(R)SO₂N(R)₂、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(S)R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)C(S)N(R)₂、-N(COR)COR、-N(OR)R、-C(=NH)N(R)₂、-C(O)N(OR)R、-C(=NOR)R、-OP(O)(OR)₂、-P(O)(R)₂、-P(O)(OR)₂和-P(O)(H)(OR)；

[0084] R^6 各自独立地是-H或-(C1-C6)烷基；

[0085] R^7 各自独立地是-H或-(C1-C6)烷基；

[0086] R^8 各自独立地是-(C1-C6)烷基、-(C3-C10)-环烷基、-(C6-C10)-芳基 或5-至10-元的杂芳基，其中 R^8 每次出现时独立地被0-5个 R' 取代；

[0087] R独立地选自：

[0088] H-

[0089] (C1-C12)-脂族基-

[0090] (C3-C10)-环烷基-

[0091] (C3-C10)-环烯基-

[0092] [(C3-C10)-环烷基]-(C1-C12)-脂族基-

[0093] [(C3-C10)-环烯基]-(C1-C12)-脂族基-

[0094] [(C3-C10)-环烷基]-O-(C1-C12)-脂族基-

[0095] [(C3-C10)-环烯基]-O-(C1-C12)-脂族基-

[0096] (C6-C10)-芳基-

[0097] (C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族基-

[0098] (C6-C10)-芳基-O-(C1-C12)脂族基-

[0099] 3-至10-元的杂环基-

[0100] (3-至10-元的杂环基)-(C1-C12)脂族基-

[0101] (3-至10-元的杂环基)-O-(C1-C12)脂族基-

[0102] 5-至10-元的杂芳基-

[0103] (5-至10-元的杂芳基)-(C1-C12)-脂族基-，和

[0104] (5-至10-元的杂芳基)-O-(C1-C12)-脂族基-；

[0105] 其中所述杂环基具有1-4个独立地选自N、NH、O、S、SO和SO₂的杂原子，且所述杂芳

基具有1-4个独立地选自N、NH、O和S的杂原子；

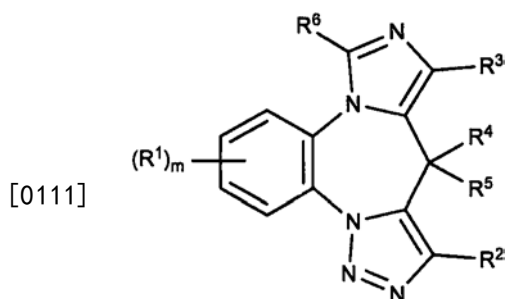
[0106] 其中R每次出现时独立地被0-5个R'取代；

[0107] 或当两个R基团键合于相同的原子时，这两个R基团与它们所连接的原子一起形成3-至10-元的芳族的或非-芳族的环，其具有0-4个独立地选自N、NH、O、S、SO和SO₂的杂原子，其中所述环任选地被0-5个R'取代，且其中所述环任选地稠合于(C6-C10)芳基、5-至10-元的杂芳基、(C3-C10)环烷基或3-至10-元的杂环基；

[0108] 其中R'每次出现时独立地选自卤素、-R''、-OR''、氧代、-CH₂OR''、-CH₂NR''₂、-C(O)N(R'')₂、-C(O)OR''、-NO₂、-NCS、-CN、-CF₃、-OCF₃和-N(R'')₂；

[0109] 其中R''每次出现时独立地选自H、-(C1-C6)-烷基、(C3-C6)-环烷基、3-至6-元的杂环基、5-至10-元的杂芳基、(C6-C10)-芳基、(5-至10-元的杂芳基)-(C1-C6)-烷基、(C6-C10)-芳基-(C1-C6)-烷基、(5-至10-元的杂芳基)-O-(C1-C6)-烷基或(C6-C10)-芳基-O-(C1-C6)-烷基。

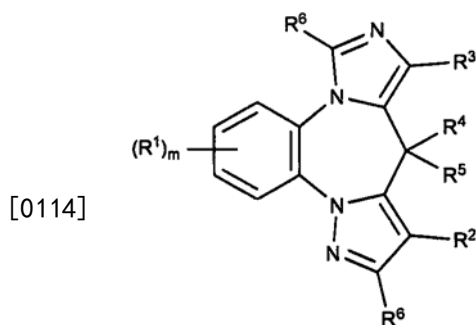
[0110] 在另一个方面，本发明提供了式II的化合物：



II,

[0112] 或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合，其中m、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和R⁶如在式I中所定义。

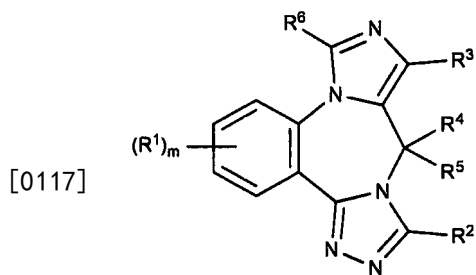
[0113] 在另一个方面，本发明提供了式III的化合物：



III,

[0115] 或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合，其中m、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和R⁶如在式I中所定义。

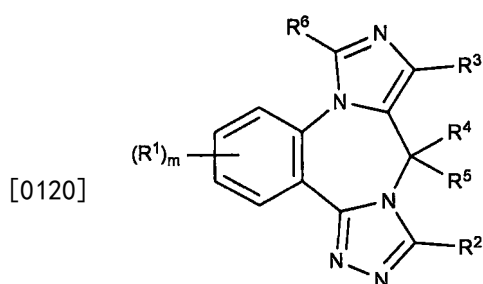
[0116] 在另一个方面，本发明提供了式IV的化合物：



IV,

[0118] 或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合,其中 R^2 是 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 或 $-(CH_2)_nOR^8$,其中 R^2 独立地被0-5个 R' 取代,且其中 m 、 n 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^8 如在式I中所定义。

[0119] 在另一个方面,本发明提供了式IV的化合物:



IV,

[0121] 或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合,其中 R^2 是 $-(CH_2)_nO$ 、 $-(CH_2)_nR^8$ 、 $-(CH_2)_pR^8$ 或 $-(CH_2)_nN(R'')R^{10}$,其中 R^2 独立地被0-5个 R' 取代,且其中 m 、 n 、 p 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^{10} 和 R'' 如本文所定义。

[0122] 本发明还提供了药物组合物,其包含式I、II、III或IV的化合物或可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或其组合。

[0123] 在一些实施方案中,式I的化合物为GABA_A $\alpha 5$ 受体正向变构调节剂。在一些实施方案中,式II的化合物为GABA_A $\alpha 5$ 受体正向变构调节剂。在一些实施方案中,式III的化合物为GABA_A $\alpha 5$ 受体正向变构调节剂。在一些实施方案中,式IV的化合物为GABA_A $\alpha 5$ 受体正向变构调节剂。式I、II、III或IV的化合物可以诸如通过作为GABA_A $\alpha 5$ 受体正向变构调节剂的活性来用于治疗本文所述的病症。

[0124] 在本发明的另一个方面中,提供了在需要治疗的受试者或在处于与CNS障碍相关的认知损害风险中的受试者中治疗与CNS障碍相关的认知损害的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本发明化合物或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合的步骤。在一些实施方案中,具有认知损害的CNS障碍非限制性地包括与年龄相关的认知损害、轻度认知损害(MCI)、遗忘性MCI(aMCI)、与年龄相关的记忆损害(AAMI)、与年龄相关的认知减退(ARCD)、痴呆、阿尔茨海默病(AD)、前驱AD、创伤后应激障碍(PTSD)、精神分裂症、双相性精神障碍、肌萎缩侧索硬化(ALS)、与癌症治疗相关的认知损害、精神发育迟缓、帕金森病(PD)、孤独症谱系障碍、脆性X染色体异常、雷特综合征、强迫行为和物质成瘾。在本发明的另一个方面中,提供了在有需要的受试者中预防或改善认知功能的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本发明化合物或其可药用盐、

水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合的步骤。在本发明的某些实施方案中，本发明化合物或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合每12或24小时施用。

[0125] 附图详述

[0126] 图1是描述在8-臂放射臂迷宫 (RAM) 试验中对10只老年受损 (AI) 大鼠施用3,5-二苯基吡嗪-4-甲酸甲酯对空间记忆保留的作用的示意图。黑色条是指用单独的媒介物 (vehicle) 治疗的大鼠；空心条是指用不同剂量的3,5-二苯基吡嗪-4-甲酸甲酯治疗的大鼠；阴影线条是指用TB21007 和3,5-二苯基吡嗪-4-甲酸甲酯组合治疗的大鼠。

[0127] 图2是显示3,5-二苯基吡嗪-4-甲酸甲酯 (通过静脉内施用) 对海马和小脑中结合 Ro 154513 的作用的示意图。3,5-二苯基吡嗪-4-甲酸甲酯阻断在海马中结合 Ro 154513，但不影响在小脑中结合 Ro 15413。

[0128] 图3是显示静脉内施用的3,5-二苯基吡嗪-4-甲酸甲酯的剂量依赖性 GABA_A α5 受体占有率的示意图，其中根据 Ro 15-4513 的海马 (高 GABA_A α5 受体密度区域) 接触与 Ro 15-4513 的小脑 (具有低 GABA_A α5 受体密度的区域) 接触之比或通过使用 GABA_A α5 选择性化合物 L-655,708 (10mg/kg, 静脉注射) 确定完全占有率来确定受体占有率。

[0129] 图4是显示海马中3,5-二苯基吡嗪-4-甲酸甲酯的接触占有率相关性的示意图。3,5-二苯基吡嗪-4-甲酸甲酯在老年受损大鼠中具有行为活性的接触时的 GABA_A α5 的受体占有率约为32%。

[0130] 图5是描述在8-臂放射臂迷宫 (RAM) 试验中3-甲氧基-7-甲基-9H-苯并[f]咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]二氮杂^草-10-甲酸乙酯对10只老年受损 (AI) 大鼠对空间记忆保留的作用的示意图。图5显示3-甲氧基-7-甲基-9H-苯并[f]咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]二氮杂^草-10-甲酸乙酯在RAM试验中对10只老年受损 (AI) 大鼠对空间记忆保留的作用，其中测试3次媒介物对照品，测试2次不同剂量的3-甲氧基-7-甲基-9H-苯并[f]咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]二氮杂^草-10-甲酸乙酯；在图5中，黑色条是指用单独的媒介物治疗的大鼠，空心条是指用不同剂量的3-甲氧基-7-甲基-9H-苯并[f]咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]二氮杂^草-10-甲酸乙酯治疗的大鼠。

[0131] 图6是显示3-甲氧基-7-甲基-9H-苯并[f]咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]二氮杂^草-10-甲酸乙酯 (通过静脉内施用) 对海马和小脑中结合 Ro 154513 的作用的示意图。3-甲氧基-7-甲基-9H-苯并[f]咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]二氮杂^草-10-甲酸乙酯阻断在海马中结合 Ro 154513，但不影响在小脑中结合 Ro 15413。

[0132] 图7是显示静脉内施用的3-甲氧基-7-甲基-9H-苯并[f]咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]二氮杂^草-10-甲酸乙酯的剂量依赖性 GABA_A α5 受体占有率的示意图，正如根据 Ro 15-4513 的海马 (高 GABA_A α5 受体密度区域) 接触与 Ro 15-4513 的小脑 (具有低 GABA_A α5 受体密度的区域) 接触之比确定完全占有率计算的。

[0133] 图8(A)-(C) 是显示6,6二甲基-3-(3-羟基丙基)硫-1-(噻唑-2-基)-6,7-二氢-2-苯并噻吩-4(5H)-酮与媒介物二甲亚砜 (DMSO) 对比在使用莫里斯 (Morris) 水迷宫行为任务在老年受损大鼠中的作用示意图。图8(A) 显示接受6,6二甲基-3-(3-羟基丙基)硫-1-

(噻唑-2-基)-6,7-二氢-2-苯并噻吩-4(5H)-酮的大鼠和接受媒介物DMSO的大鼠在训练过程中的逃逸潜伏期(即大鼠在水池中开始找到隐藏平台的以秒计的平均时间);图8(B)显示接受6,6二甲基-3-(3-羟基丙基)硫-1-(噻唑-2-基)-6,7-二氢-2-苯并噻吩-4(5H)-酮的大鼠和接受媒介物DMSO的大鼠在目标环形套管和相对的环形套管中花费的时间量;图8(C)显示接受6,6二甲基-3-(3-羟基丙基)硫-1-(噻唑-2-基)-6,7-二氢-2-苯并噻吩-4(5H)-酮的大鼠和接受媒介物DMSO的大鼠在目标环形套管与相对的环形套管中交叉通过的次数。

[0134] 发明详述

[0135] 定义

[0136] 除非本文另有定义,否则本申请中使用的科学和技术术语应具有本领域技术人员通常所理解的含义。一般而言,本文所述的用于与化学、细胞和组织培养、分子生物学、细胞和癌症生物学、神经生物学、神经化学、病毒学、免疫学、微生物学、药理学、遗传学和蛋白质和核酸化学的技术和与之关联的命名法是本领域众所周知和常用的。

[0137] 除非另外指明,否则本发明的方法和技术根据本领域众所周知的常规方法和如本说明书上下文中引述和讨论的各种一般和更具体的参考文献中所述进行。参见,例如“Principles of Neural Science”, McGraw-Hill Medical, New York, N.Y. (2000); Motulsky, “Intuitive Biostatistics”, Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish 等人, “Molecular Cell Biology, 第4版”, W.H. Freeman & Co., New York (2000); Griffiths 等人, “Introduction to Genetic Analysis, 第7版”, W.H. Freeman & Co., N.Y. (1999); Gilbert 等人, “Developmental Biology, 第6版”, Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000)。

[0138] 根据本领域的常规应用使用如本文使用的化学术语,以“The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms”, Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985) 中为典型。

[0139] 特别将本申请中涉及的所有公开文献、专利和公布的专利申请引入本文参考。如果出现矛盾的情况,则以本说明书包括其具体定义为准。

[0140] 在本说明书上下文中,措词“包含”或变化形式例如“包括”或“含有”将被理解为意指包含所述整数(或成分)或整数(或成分)组,但不排除任何其它整数(或成分)或整数(或成分)组。

[0141] 除非上下文中另有明确指明,否则单数形式“一个”(a)、“一种”(an)和“该”(the)包括复数形式。

[0142] 术语“包括”用于指“包括但不限于”。“包括”和“包括但不限于”可互换使用。

[0143] 如本文使用的术语“活性剂”表示化学化合物(例如有机或无机化合物(包括诸如本发明的化合物)、化学化合物的混合物)、生物大分子(例如核酸、抗体包括其部分和人源化、嵌合和人抗体和单克隆抗体、蛋白质或其部分、例如肽、脂质、碳水化合物)或由生物材料、例如细菌、植物、真菌或动物(特别是哺乳动物)细胞或组织制备的提取物。活性剂包括,例如就结构而言已知和就结构而言未知的活性剂。这种活性剂的含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体激动剂活性使它们适合于作为本发明方法和组合物中的“治疗剂”。

[0144] “患者”、“受试者”或“个体”可互换使用,并且意指人或非人动物。这些术语包括

哺乳动物,例如人、灵长类、家畜类动物(包括牛、猪等)、陪伴动物(例如犬、猫等)和啮齿动物(例如小鼠和大鼠)。

[0145] “认知功能”或“认知状态”意指相应地涉及学习和/或记忆的任何高级智力脑过程或脑状态,包括但不限于注意、信息采集、信息加工、工作记忆、短期记忆、长期记忆、顺应性记忆、逆行性记忆、记忆恢复、辨别学习、决策制定、抑制响应控制、注意设定-移位、延迟强化学习、逆向学习、自发行为的瞬时整合和对某环境和自我护理表示关注、处理速度、推理和问题解决和社会认知。

[0146] 在人中,可测定认知功能,例如、但不限于通过临床总体印象的变化量表(clinical global impression of change scale)(CIBIC-plus scale);简短精神状态检查(the mini Mental State Exam)(MMSE);神经精神调查(the Neuropsychiatric Inventory)(NPI);临床痴呆等级量表(the Clinical Dementia Rating Scale)(CDR);剑桥心理测试自动成套测试(the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery)(CANTAB);老年医学的桑多临床评价(the Sandoz Clinical Assessment-Geriatric)(SCAG),Buschke选择联想测试(the Buschke Selective Reminding Test)(Buschke和Fuld,1974);口头配对相关分测试(the Verbal Paired Associates subtest);逻辑记忆分测试(the Logical Memory subtest);修订的韦克斯勒记忆量表(the Wechsler Memory Scale-Revised)(WMS-R)的视觉复现分测试(the Visual Reproduction subtest)(Wechsler,1997);Benton视觉保留测试(the Benton Visual Retention Test),或外显3选项强迫选择任务(the explicit 3-alternative forced choice task)。参见Folstein等人,J Psychiatric Res 12:189-98,(1975);Robbins等人,Dementia 5:266-81,(1994);Rey,L'examen clinique en psychologie,(1964);Kluger等人,J Geriatr Psychiatry Neurol 12:168-79,(1999);Marquis等人,2002以及Masur等人,1994。另外参见Buchanan,R.W.,Keefe,R.S.E.,Umbricht,D.,Green,M.F.,Laughren,T.和Marder,S.R.(2011),The FDA-NIMH-MATRICES guidelines for clinical trial design of cognitive-enhancing drugs:what do we know 5 years later? Schizophr.Bull.37,1209-1217。

[0147] 在动物模型系统中,可按照本领域已知的各种常规方式测定认知功能,包括使用其中动物使用空间信息的莫里斯水迷宫(MWM)、巴恩斯环形迷宫、高架放射臂迷宫、T形迷宫或任何其它迷宫。可以通过逆向学习、度外定势转换(extradimensional set shifting)、条件性辨别学习和奖赏期待的评定来评价认知功能。本领域已知的其它试验也可用于评价认知功能,例如新目标识别和气味识别任务。

[0148] 还可使用成像技术测定认知功能,例如正电子发射断层摄影术(PET)、功能性磁共振成像(fMRI)、单光子发射计算机断层摄影(SPECT)或任何其它能够测定脑功能的成像技术。在动物中,还可使用电生理技术测定认知功能。

[0149] “促进”认知功能意指影响受损的认知功能,使得它更接近类似于正常、未受损的受试者的功能。可将认知功能促进至任何可检测的程度,但在人中,优选将其促进至足以允许受损受试者以与正常未受损的受试者或年龄匹配的正常未受损受试者尽可能接近的熟练水平(level of proficiency)进行每日正常生活的活动。

[0150] 在一些情况下,“促进”在受与年龄相关认知影响的受试者中的认知功能意指影

响受损的认知功能,使得它更接近类似于年龄匹配的正常、未受损的受试者的功能或年轻成年受试者的功能。可将该受试者的认知功能促进至任何可检测的程度,但在人中,优选将其促进至足以允许受损受试者以与正常未受损受试者或年轻成年受试者或年龄匹配正常未受损受试者尽可能接近的熟练水平进行每日正常生活的活动。

[0151] “保护”认知功能意指影响正常或受损认知功能,使得它不减退或不降至低于在首次呈现或诊断时在受试者中观察到的水平或延迟这种减退。

[0152] “改善”认知功能包括促进受试者认知功能和/或保护其认知功能。

[0153] “认知损害”意指在受试者中的认知功能并不如在正常、未受损受试者中所预期的一样强。在一些情况下,认知功能与在正常、未受损受试者中所预期的认知功能相比减少约5%、约10%、约30%、或更多。在一些情况下,在受与年龄相关认知损害影响的受试者中的“认知损害”意指在受试者中的认知功能并不象在年龄匹配的正常、未受损受试者中所预期的或年轻成年受试者(即,在认知测定中对于给定年龄具有平均得分的受试者)中所预期的功能一样强。

[0154] “与年龄相关的认知损害”意指在老龄受试者中的认知损害,其中他们的认知功能并不如在年龄匹配的正常受试者中所预期的或在年轻成年受试者中所预期的一样强。在一些情况下,认知功能与在年龄匹配的正常受试者中所预期的认知功能相比减少约5%、约10%、约30%、或更多。在一些情况下,认知功能是如在年龄匹配的正常受试者中所预期的,但与在年轻成年受试者中所预期的认知功能相比减少约5%、约10%、约30%、约50%、或更多。与年龄相关受损的认知功能可能与轻度认知损害(MCI)(包括遗忘性MCI和非遗忘性MCI)、与年龄相关的记忆损害(AAMI)和与年龄相关的认知减退(ARCD)相关。

[0155] 与AD相关的或涉及AD或在AD中的“认知损害”意指在受试者中的认知功能并不如在使用常规方法和标准未诊断出AD的受试者中所预期的一样强。

[0156] “轻度认知损害”或“MCI”意指特征在于未伴随其它认知异常和相对正常功能的能力的单独的记忆损害的病症。MCI的临床特征的一组标准指定了如下特征:(1)记忆抱怨(如患者、填报人或医师报道的);(2)正常日常生活活动(ADL);(3)正常总体认知功能;(4)年龄记忆异常(定义为低于指定年龄平均值多于1.5标准偏差的得分);和(5)不存在痴呆指示(如根据DSM-IV指导原则定义)。Petersen等人,Arch.Neurol.56:303-308(1999); Petersen,“Mild cognitive impairment:Aging to Alzheimer's Disease.”Oxford University Press,N.Y.(2003)。具有MCI的受试者中的认知缺陷可以涉及任意的认知区域或心理过程,包括记忆、语言、相关性、注意力、感觉、问题解决、执行功能和视觉空间技能。参见,例如Winbald等人,J.Intern.Med.256:240-240,2004;Meguro,Acta.Neurol.Taiwan.15:55-57,2008;Ellison等人,CNS Spectr.13:66-72,2008,Petersen,Semin.Neurol.27:22-31,2007。MCI进一步被再分成遗忘型MCI(aMCI)和非遗忘型MCI,其特征特别在于记忆损害(或其缺乏)。将MCI定义为aMCI,条件是发现记忆因受试者年龄和受教育程度水平而受损。另一方面,如果发现受试者记忆因年龄和教育而完整,但其他非记忆认知域受损,例如语言、执行功能或视觉空间技能,则MCI被定义为非遗忘型MCI。aMCI和非遗忘型MCI都可以进一步被再分成单一或多域型MCI。aMCI-单一域是指这样已知病症,其中记忆而非其他认知域受损。aMCI-多域是指这样一种病症,其中记忆和至少另一种认知域受损。非遗忘型MCI是单一域或多域的,这取决于是否非一种以上非

记忆认知域受损。参见,例如Peterson和 Negash,CNS Spectr.13:45-53,2008。

[0157] MCI诊断通常要求客观评价认知损害,可通过使用充分确立的神经心理学测验获取,包括简短精神状态检查(MMSE)、剑桥心理测试自动成套测试(CANTAB)和个体测试例如Rey听觉言语学习测试(AVLT)、修订的韦克斯勒记忆量表的逻辑记忆分测试(WMS-R)和纽约大学(NYU)段落回忆测试(Paragraph Recall Test)。参见Folstein等人,J Psychiatric Res 12:189-98(1975);Robbins等人,Dementia 5:266-81(1994);Kluger等人,J Geriatric Psychiatry Neurol 12:168-79(1999)。

[0158] “与年龄相关的记忆损害(AAMI)”意指因老龄化导致的记忆减退。如果他或她至少为50岁且满足如下全部标准,则可将患者视为具有AAMI:a)患者注意到记忆表现减退;b)与年轻成年人相比患者在记忆标准试验时表现更差;c)除正常老龄化以外的记忆减退的所有其它明显原因被排除(换句话说,记忆减退不能归因于其它原因,例如近期心脏病发作或头部损伤、抑郁症、对药物的不良反应、阿尔茨海默病等)。

[0159] “与年龄相关的认知减退(ARCD)”意指作为人老龄化正常结果的记忆和认知能力减退(例如Craik & Salthouse,1992)。这种情况实际上在所有哺乳动物种类中也是真实的。与年龄相关的记忆损害意指相对于其年轻时代而言具有客观记忆减退,但认知功能相对于其同龄人而言是正常的老年人(Crook等人,1986)。年龄一致性记忆减退是强调这些是正常发育改变的较轻的恶化标记(Crook,1993;Larrabee,1996)、是非病理生理性的(Smith等人,1991)和罕有发展成明显的痴呆(Youngjohn & Crook,1993)。DSM-IV(1994)已经整理成ARCD诊断分类。

[0160] “痴呆”是指这样一种病症,其特征在于干扰日常生活活动的严重认知缺陷。具有痴呆的受试者还展示出其他症状,例如判断受损、人格改变、定向障碍、意识错乱、行为改变、语言困难和运动缺陷。存在不同类型的痴呆,例如阿尔茨海默病(AD)、血管性痴呆、路易体痴呆(dementia with Lewy bodies)和额颞叶痴呆。

[0161] 阿尔茨海默病(AD)特征为在其早期阶段中的记忆缺陷。迟发症状包括受损的判断、定向障碍、意识错乱、行为变化、说话困难和运动缺陷。组织学上,AD特征为 β -淀粉样斑块和缠结的tau蛋白。

[0162] 血管性痴呆由中风引起。症状与AD的那些症状重叠,但是并没有多见于记忆损害。

[0163] 路易体痴呆(Dementia with Lewy bodies)特征为在脑中神经元内形成的 α -突触核蛋白的异常沉着物。认知损害可能类似于AD,包括记忆和判断以及行为变化的损害。

[0164] 额颞痴呆特征为在额皮层和/或前颞叶和皮克小体中神经胶质增生、神经元丧失、浅表海绵状变性。症状包括性格和行为的变化,其包括社会技能和语言表达/理解力的减退。

[0165] “创伤后应激障碍(PTSD)”意指特征为对突变事件立即或延迟反应的焦虑障碍,特征为再次经历创伤、心理麻痹或避免与创伤相关的刺激和增加的觉醒。再次经历现象包括对创伤提醒有侵入性记忆、幻觉重现、梦魇和心理或生理困扰的反应。这类反应产生焦虑,并可对患者的生活质量及身体和情感健康具有慢性和急性的显著影响。PTSD也与受损的认知表现相关,并且患PTSD的老年个体相对于对照患者认知表现有更大的减退。

[0166] “精神分裂症”意指慢性虚弱障碍,特征为精神病理学谱,包括例如异常或歪曲的

心理特征(例如,幻觉、妄想)的阳性症状,特征为动机和适当的有意动作减少(例如,兴趣缺失、情感冷淡、无动机)和认知损害的阴性症状。尽管建议将脑的异常作为在精神分裂症中精神病理学的全谱基础,但目前可利用的抗精神病药大多对治疗患者认知损害无效。

[0167] “双相情感障碍”或“BP”或“躁郁症”或“躁狂抑郁病”意指慢性心理/情感障碍,其可以表征为显著的情绪改变,包括抑郁期和躁狂期。BP可以由本领域技术人员基于个人医疗史、访视会诊和身体检查来诊断。术语“躁狂”或“躁狂期”或其它变化形式意指其中个体显示如下特征的一些或全部的期限:快速思维、快速语言、活动水平升高和激动以及自我尊重感膨胀、陶醉感、判断力弱、失眠症、注意力不集中和进攻行为。

[0168] “肌萎缩性侧索硬化”也称为ALS,意指特征为运动神经元(在中枢神经系统中的神经细胞,其控制随意肌运动)变性的进行性、致死性、神经变性疾病。ALS也特征为在内嗅皮层和海马中神经元变性、记忆缺陷以及在例如皮层的不同脑区中神经元兴奋性过高。

[0169] “与癌症治疗相关的认知损害”意指在用例如化学治疗和辐射的癌症治疗治疗的受试者中发展的认知损害。癌症治疗对脑的细胞毒性和其它不良副作用导致如记忆、学习和注意力的这类功能的认知损害。

[0170] 帕金森病(PD)是特征在于随意运动减少的神经障碍。患病的患者与正常个体相比具有运动活动减少和较为缓慢的随意运动。该患者具有特征性“面具”脸、行走时的匆忙倾向、弯曲的体姿和肌肉泛发性虚弱。存在典型的“铅管样”强直的被动运动。该病的另一个重要特征在于在休息时的四肢震颤和运动过程中的减少。

[0171] 如本文使用的“孤独症”意指孤独性谱群疾病,其特征限于受限和重复行为导致社会相互作用和沟通削弱的神经发育障碍。“孤独性谱群疾病”意指一组发育性残疾,其包括:孤独症;阿斯佩格综合征;未有特殊说明的全身性发育迟缓(PDD-NOS或不典型孤独症);Rett综合征;和童年瓦解性障碍。

[0172] 精神发育迟滞是泛发性障碍,其特征限于显著受损的认知功能和适应行为缺陷。精神发育迟滞通常被定义为小于70的智力商数(IQ)得分。在许多潜在的原因中,精神发育迟滞是先天性原因。神经元沟通功能障碍也被视为精神发育迟滞的潜在原因之一(Myrrhe van Spronsen和Casper C.Hoogenraad,Curr.Neurol.Neurosci.Rep.2010,10,207-214)。

[0173] 在一些情况中,精神发育迟滞包括、但不限于唐氏综合征、腭-心-面综合征(velocardiofacial syndrome)、胎儿酒精综合征、脆性X染色体综合征、克兰费尔特综合征、神经纤维瘤病、先天性甲状腺功能减退症、威廉斯综合征、苯丙酮尿(PKU)、史-伦-奥三氏综合征、帕-魏二氏综合征、Phelan-McDermid综合征、Mowat-Wilson综合征、纤毛类疾病(ciliopathy)、Lowe综合征和siderium型X-连锁智力障碍。唐氏综合征是一种障碍,其包括出生缺陷,包括一定程度的精神发育迟滞、特征性面部特征和通常的心脏缺陷、感染增加、与视觉和听觉相关的问题和其它健康问题的组合。脆性X染色体综合征是遗传性精神发育迟滞的普遍形式,其发生频率为4,000个男性中有1个和8,000个女性中有1个。这种综合征的特征还在于发展迟滞、活动过度、注意缺陷障碍和孤独样行为。对于脆性X染色体综合征没有有效的治疗方法。

[0174] 强迫性障碍(“OCD”)是一种精神病症,其最常见的特征在于导致强迫行为的插入性的、反复性的不需要的思维(强迫观念)和个体感觉驱动行为(强迫)的精神作用。当前的流行病学数据表明OCD是美国第四位最常见的精神障碍。一些研究表明OCD的发病率在

1%-3%之间,不过,临床公认的OCD的发病率低得多,这表明许多具有该障碍的个体可能未被诊断。具有OCD的患者通常由心理学家、精神病专家或精神分析学家根据《精神病诊断与统计手册》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,第4版修订版(DSM-IV-TR) (2000) 诊断标准(包括强迫观念行为和强迫的特征)来诊断。

[0175] 物质成瘾(例如药物成瘾、酒精成瘾)是一种精神障碍。这种成瘾并不在接触物质滥用时被即时地触发。而是它牵涉随数小时至数日至数月范围的不同时间过程发生的多个复杂的神经改变(Kauer J.A.Nat.Rev. Neurosci.2007,8,844-858)。成瘾的路径一般从自愿应用一种或多种受控的物质开始,例如麻醉品、巴比妥酸盐类、甲基苯丙胺、酒精、烟碱和任意种类的其它这类管制物质。随着时间的推移,延长使用管制物质,自愿避开管制物质的能力因对脑功能和由此对行为的延长的作用而受损。照此,物质成瘾的特征一般在于强迫的物质渴求、寻找和使用,甚至在面对消极后果时仍然持续。渴求可以代表患者的潜在神经生物学改变,如果需要恢复,则必须能够以有意义的方式解决该患者的问题。在许多情况中,物质成瘾的特征还在于戒断症状,对于一些物质(例如酒精、巴比妥酸盐类),所述戒断症状是威胁生命的,而在其它情况中,可能导致显著的病态(可以包括恶心、呕吐、发热、眩晕和大量出汗)、痛苦和得到恢复的能力降低。例如,酒精中毒、也称作酒精依赖性是一种这样的物质成瘾。酒精中毒的特征主要在于4种症状,包括渴求、失控、身体依赖性和耐受性。这些症状还可以表征对其它管制物质成瘾。对酒精以及其它管制物质的渴求通常与对于食物或水的需求一样强烈。因此,尽管存在严重的家庭、健康和/或法律分歧,但是酒精可以持续饮用。

[0176] “治疗”病症或患者意指采取措施以得到有益的或所需的结果,包括临床结果。有益的或所需的临床结果包括但不限于预防或减缓疾病或障碍的发展,或减轻、改善或减缓与CNS障碍相关的认知损害的一个或多个症状的发展,诸如与年龄相关的认知损害、轻度认知损害(MCI)、遗忘性MCI(aMCI)、与年龄相关的记忆损害(AAMI)、与年龄相关的认知减退(ARCD)、痴呆、阿尔茨海默病(AD)、前驱AD、创伤后应激障碍(PTSD)、精神分裂症、双相性精神障碍、肌萎缩侧索硬化(ALS)、与癌症治疗相关的认知损害、精神发育迟缓、帕金森病(PD)、孤独症谱系障碍、脆性X染色体异常、雷特综合征、强迫行为和物质成瘾。在一些实施方案中,治疗包括预防或减缓CNS障碍(诸如本文所述的)的发展。在某些实施方案中,治疗包括减轻、改善或减缓与CNS障碍相关的一个或多个症状的发展。在某些实施方案中,治疗的症状是认知损害或认知缺陷。治疗与年龄相关的认知损害还包括减缓与年龄相关的认知损害(包括,但不限于MCI、ARCD和AAMI)转化为痴呆(例如,AD)。

[0177] “治疗认知损害”意指采取措施以改善在患认知损害的受试者中的认知功能,以使一个或多个认知测试中受试者的表现改善至任何可检测的程度,或预防进一步减退。优选地,在治疗认知损害之后,受试者的认知功能更接近类似于正常、未受损的受试者的功能。治疗在人中的认知损害可将认知功能改善至任何可检测的程度,但是优选改善至足以允许受损受试者以与正常未受损的受试者相同的熟练水平进行每日正常生活的活动。在一些情况下,“治疗认知损害”意指采取措施以改善在患认知损害的受试者中的认知功能,以使一个或多个认知测试中受试者的表现改善至任何可检测的程度,或预防进一步减退。优选地,在治疗认知损害之后,受试者的认知功能更接近类似于正常、未受损的受试者的功能。在一些情况下,在受到与年龄相关的认知损害影响的受试者中“治疗认知损害”意指

采取措施以改善该受试者中的认知功能,以使在 治疗认知损害之后受试者的认知功能更接近类似于年龄匹配的正常、未 受损受试者的功能,或年轻成年受试者的功能。

[0178] 物质、化合物或活性剂对受试者的“施用”(Administering)或(administration))可使用本领域技术人员已知的各种方法进行。例如,可通过静脉内、动脉、皮内、肌内、腹膜内、静脉内、皮下、眼部、舌下、口服(通过摄入)、鼻内(通过吸入)、脊柱内、脑内和透皮(通过吸收,例如通过皮肤输送管)施用化合物或活性剂。还可通过可再加入或可生物降解的聚合物装置或其它装置例如贴剂和泵或制剂适当导入化合物或活性剂,这提供延长、减缓或受控的化合物或活性剂释放。施用还可进行例如一次、多次和/或在一个或多个延长期限内进行。在一些方面中,施用包括直接施用,包括自身施用;和间接施用,包括为药物开处方行为。例如,作为本文使用的,指导患者自身施用或由另一个人施用药物和/或给患者提供药物处方的临床医师对患者施用药物。

[0179] 物质、化合物或活性剂对受试者的适合的施用方法还取决于例如受试者年龄,无论该受试者在施用时是活动的还是不活动的,无论受试者在施用时是否是认识受损的;损害程度和化合物或活性剂的化学和生物特性(例如溶解性、可消化性、生物利用度、稳定性和毒性)。在一些实施方案中,通过口服(例如通过摄入)或静脉内(例如,通过注射)对受试者施用化合物或活性剂。在一些实施方案中,口服施用的化合物或活性剂是缓释或缓慢释放制剂的形式或使用用于这种缓慢释放或缓释的装置施用。

[0180] 如本文使用的“含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体激动剂”、“含 $\alpha 5$ 的GABA_A R 激动剂”或“GABA_A $\alpha 5$ 受体激动剂”和本文使用的其他变型是指增强含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体(GABA_A R)的功能的化合物,即增加GABA-门控Cl⁻电流的化合物。在一些实施方案中,本文使用的含 $\alpha 5$ 的GABA_A R激动剂是指增强GABA活性的正向变构调节剂。适用于本发明的含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体激动剂包括所有通式的含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体激动剂和本文所述的特定的含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体激动剂及它们的水合物、溶剂化物、多晶型物、盐(例如,可药用盐)、异构体(例如,立体异构体、E/Z异构体和互变异构体)及其组合。

[0181] “抗精神病的”、“抗精神病剂”、“抗精神病药”或“抗精神病化合物”是指(1)典型的或非典型的抗精神病药物;(2)活性剂,其选自多巴胺能药、谷氨酸能药、NMDA受体正向变构调节剂、甘氨酸再摄取抑制剂、谷氨酸再摄取抑制剂、亲代谢性谷氨酸盐受体(mGluRs)激动剂或正向变构调节剂(PAMs)(例如,mGluR2/3激动剂或PAMs)、谷氨酸受体glur5正向变构调节剂(PAMs)、M1蕈毒碱乙酰胆碱受体(mAChR)正向变构调节剂(PAMs)、组胺H3受体拮抗剂、AMPA/红藻氨酸盐受体拮抗剂、安帕金(CX-516)、谷胱甘肽前体、去甲肾上腺素能药、5-羟色胺受体调节剂、胆碱能药、大麻素CB1拮抗剂、神经激肽3拮抗剂、神经降压肽激动剂、MAO B抑制剂、PDE10抑制剂、nNOS抑制剂、神经递质药和神经营养因子、 $\alpha 7$ 激动剂或正向变构调节剂(PAMs) PAMs、5-羟色胺2C激动剂;和/或(3)可用于治疗精神分裂症或双相性精神障碍的一种或多种征象或症状(特别是躁狂症)的活性剂。

[0182] 如本文使用的“典型的抗精神病药”是指常规的抗精神病药,其产生抗精神病作用以及与黑质纹状体多巴胺系统的紊乱有关的活动相关副作用。这些锥体外副作用(EPS)包括帕金森综合征、静坐不能、迟发性运动障碍和张力障碍。参见Baldessarini和Tarazi, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 10 Edition, 2001, 第485-520页。

[0183] 如本文使用的“非典型抗精神病药”是指具有少量EPS或无EPS的 产生抗精神病作用的抗精神病药,其包括但不限于阿立哌唑、阿塞那平、氯氮平、伊潘立酮、奥氮平、鲁拉西酮、帕潘立酮、喹噻平、维思通和 齐拉西酮。“非典型”抗精神病药的药理学特性不同于常规抗精神病药。虽然常规抗精神病药的特征主要是D₂多巴胺受体阻断,但是非典型抗 精神病药显示对多个受体的拮抗作用,所述受体包括5HT_a和5HT₂。5- 羟色胺受体受体并且受体亲和力的程度不同。非典型抗精神病药通常是指5-羟色胺/多巴胺拮抗剂,其反映了一个有影响力的假说,即,与D₂受体相比对5HT₂受体更高的亲和力是“非典型”抗精神病药物作用或“ 第二代”抗精神病药物的基础。但是,非典型抗精神病药通常显示副作用,其包括但不限于体重增加、糖尿病(例如,II型糖尿病)、高脂血症、QTc间期延长、心肌炎、性功能副作用、锥体外副作用和白内障。所以,考虑到非典型抗精神病药在临床症状的减轻和它们导致诸如以上 所列那些副作用的可能性方面的不同,非典型抗精神病药不代表一个相同的类型。另外,如上文所述的非典型抗精神病药的通常的副作用通常 限制所述抗精神病药可使用的剂量。

[0184] 美金刚的化学名称是3,5-二甲基金刚烷-1-胺或3,5-二甲基三环 [3.3.1.1^{3,7}]癸烷-1-胺,其是非竞争性N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮 抗剂,具有中等的亲和力。美金刚的专有名称包括:**Axura®**和**Akatinol®** (Merz)、**Namenda®** (Forest Laboratories)、**Ebixa®**和**Abixa®** (Lundbeck) 和**Memox®** (Unipharm)。美金刚在美国被批准用于治疗中度至重度阿 尔茨海默病(AD),剂量为至多28mg/天。美金刚的衍生物或类似物包括 结构或化学上类似于美金刚的化合物,它们也可用于本发明。所述美金刚的衍生物或类似物包括但不限于美国专利号3,391,142;4,122,193; 4,273,774;和5,061,703;美国专利申请公开US20040087658、US20050113458、US20060205822、US20090081259、US20090124659 和US20100227852;欧洲专利申请公开EP2260839A2;欧洲专利EP1682109B1;和PCT申请公开W02005079779中所述的那些化合物,所有这些文献再次引入本文作为参考。本发明中所用的美金刚包括美金刚及其衍生物和类似物,以及其水合物、多晶型物、前药、盐和溶剂化物。本文所用的美金刚还包括包含美金刚或衍生物或类似物或其可药用 盐、水合物、溶剂化物、多晶型物或前药的组合物,其中所述组合物任 选地还包含至少一种另外的治疗剂(诸如可用于治疗CNS障碍或其相关 认知损害的治疗剂)。在一些实施方案中,适用于本发明的所述美金刚组 合物包含美金刚和第二个治疗剂,所述第二个治疗剂是多奈哌齐(商品名 Aricept)。

[0185] 如本文使用的“乙酰胆碱酯酶抑制剂”或“AChE-I”是指抑制乙酰胆 碱酯酶分解神经递质乙酰胆碱的能力的活性剂,由此增加主要在脑突触 或神经肌肉接头的乙酰胆碱的浓度或持续时间。适合用于本申请的 AChE-I可包括,例如(i)可逆的非竞争性抑制剂或可逆的竞争性抑制剂,(ii)不可逆的和(iii)准不可逆的抑制剂的亚类。

[0186] 用于本文的术语“同时施用”意指将含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体激动剂(例如,含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体正向变构调节剂)和第二种治疗剂(例如,抗精神病药、美金刚或AChE-I)或它们的可药用盐、水合物、溶剂化物或多 晶型物以不多于约15分钟、且在某些实施方案中不多于约10分钟的时间间隔施用。当同时施用药物时,可将含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体激动剂(例如,含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体正向变构调节剂)和第二种治疗剂(例如,抗精神病药、美金刚或AChE-I)或它们的盐、水合物、溶剂化物或多晶型物 包含在相同剂量中(例如,包含含有 $\alpha 5$ 的GABA_A受体激

动剂(例如,含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体正向变构调节剂)和第二种治疗剂(例如,抗精神病药、美金刚或AChE-I)的单位剂型),或者包含在离散的剂量中(例如,含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体激动剂(例如,含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体正向变构调节剂)或其盐、水合物、溶剂化物或多晶型物包含在一个剂型中,且第二种治疗剂(例如,抗精神病药、美金刚或AChE-I)或其盐、水合物、溶剂化物或多晶型物包含在另一个剂型中)。

[0187] 如本文使用的术语“依次施用”意指将含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体激动剂(例如,含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体正向变构调节剂)和第二种治疗剂(例如,抗精神病药、美金刚或AChE-I)或它们的可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物以多于约15分钟、且在某些实施方案中多于约1小时、或至多12-24小时的时间间隔施用。可首先施用含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体激动剂(例如,含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体正向变构调节剂),或者首先施用第二种治疗剂(例如,抗精神病药、美金刚或AChE-I)。对于依次施用,含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体激动剂(例如,含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体正向变构调节剂)和第二种治疗剂(例如,抗精神病药、美金刚或AChE-I)或它们的盐、水合物、溶剂或多晶型物可包含在离散的剂型中,任选地包含在相同的容器或包装中。

[0188] 药物或活性剂的“治疗有效量”是在对受试者施用时具有指定治疗效果(例如改善受试者认知功能,所述受试者例如为患有与CNS障碍相关的认知损害的患者)的药物或活性剂用量。完全的治疗效果不一定通过施用一次剂量出现且可能在施用一系列剂量之后出现。因此,可以以一次或多次施用来施用治疗有效量。受试者所需的精确有效量将取决于例如受试者体型、健康状况和年龄、认知损害或CNS障碍的其他症状(诸如与年龄相关的认知损害、轻度认知损害(MCI)、痴呆、阿尔茨海默病(AD)、前驱AD、创伤后应激障碍(PTSD)、精神分裂症、双相障碍(bipolar)、ALS、与癌症治疗相关的认知损害、精神发育迟缓、帕金森病(PD)、孤独症谱系障碍、脆性X染色体异常、雷特综合征、强迫行为和物质成瘾)的性质和程度、以及为施用和施用方式选择的治疗剂或治疗剂组合。本领域技术人员易于通过常规实验确定用于指定情况的有效量。

[0189] 本发明的化合物还包括前体药物、类似物或衍生物。术语“前体药物”是公认的和意欲包括在生理条件下被转化成包含 $\alpha 5$ 的GABA_A R正向变构调节剂的化合物或活性剂。制备前体药物的常用方法在于选择在生理条件下水解或代谢的部分,以提供期望的化合物或活性剂。在其他实施方案中,前体药物通过宿主动物的酶活性被转化成GABA_A $\alpha 5$ 正向变构调节剂。

[0190] “类似物”用于本文意指功能上类似于另一个化学实体,但是并没有共有相同化学结构的化合物。例如,类似物十分类似于基础或母体化合物,以至于尽管结构上稍有不同,它也可在治疗应用中替代基础化合物。

[0191] “衍生物”用于本文意指化合物的化学修饰。化合物的化学修饰可包括,例如,用烷基、酰基或氨基替代氢。许多其它修饰也是可能的。

[0192] 如本文使用的术语“脂族基”意指直链或支链烷基、烯基或炔基。应理解,烯基或炔基实施方案要求在脂族基链上至少有2个碳原子。脂族基典型地包含1(或2)-12个碳,例如1(或2)-4个碳。

[0193] 如本文使用的术语“芳基”是指单环或双环的碳环芳环系统。如本文使用的芳基包括(C6-C12)-芳基-。例如,如本文使用的芳基可以是C6-C10单环或C8-C12二环的碳环芳环系统。在一些实施方案中,如本文使用的芳基可以是(C6-C10)-芳基-。苯基(或Ph)是单

环芳环系统的实例。二环芳环系统包括这样的系统,其中2个环都是芳族的,例如萘基,和这样的系统,其中2个环中仅1个是芳族的,例如1,2,3,4-四氢化萘。

[0194] 如本文使用的术语“杂环”是指以化学稳定的排列方式在各个环中具有选自O、N、NH、S、SO或SO₂的1至4个杂原子或杂原子基团的单环或二环的非-芳环系统。如本文使用的杂环包括3-至12-元的杂环基,其具有1-4个独立地选自O、N、NH、S、SO或SO₂的杂原子。例如,如本文使用的杂环可以是3-至10-元的单环或8-至12-元的二环的非-芳环系统,其以化学稳定的排列方式在各个环中具有选自O、N、NH、S、SO或SO₂的1至4个杂原子或杂原子基团。在一些实施方案中,如本文使用的杂环可以是3-至10-元的杂环基-,其具有1-4个独立地选自O、N、NH、S、SO或SO₂的杂原子。在“杂环基”的二环非芳族环系的实施方案中,一个或两个环可以包含所述杂原子或杂原子基团。在另一个二环“杂环基”的实施方案中,2个环中的1个可以是芳族的。在又一个杂环环系的实施方案中,非芳族杂环可以任选地与芳族碳环稠合。

[0195] 杂环的实例包括3-1H-苯并咪唑-2-酮、3-(1-烷基)-苯并咪唑-2-酮、2-四氢呋喃基、3-四氢呋喃基、2-四氢噻吩基、3-四氢噻吩基、2-吗啉代、3-吗啉代、4-吗啉代、2-硫代吗啉代、3-硫代吗啉代、4-硫代吗啉代、1-吡咯烷基、2-吡咯烷基、3-吡咯烷基、1-四氢哌嗪基、2-四氢哌嗪基、3-四氢哌嗪基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、1-吡唑啉基、3-吡唑啉基、4-吡唑啉基、5-吡唑啉基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、2-噻唑烷基、3-噻唑烷基、4-噻唑烷基、1-咪唑烷基、2-咪唑烷基、4-咪唑烷基、5-咪唑烷基、二氢吡啶基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并硫戊环、苯并二噻烷和1,3-二氢-咪唑-2-酮。

[0196] 如本文使用的术语“杂芳基”是指以化学稳定的排列方式在各个环中具有选自O、N、NH或S的1至4个杂原子或杂原子基团的单环或二环的芳环系统。如本文使用的杂芳基包括5-至12-元的杂芳基,其具有1-4个独立地选自O、N、NH或S的杂原子。在一些实施方案中,如本文使用的杂芳基可以是5-至10-元的杂芳基,其具有1-4个独立地选自O、N、NH或S的杂原子。例如,如本文使用的杂芳基可以是5-至10-元的单环或8-至12-元的二环的芳环系统,其以化学稳定的排列方式在各个环中具有选自O、N、NH或S的1至4个杂原子或杂原子基团。在该“杂芳基”的二环芳环系统的实施方案中:

[0197] -两个环都是芳族的;和

[0198] -一个或两个环可以包含所述杂原子或杂原子基团。

[0199] 杂芳基环的实例包括2-呋喃基、3-呋喃基、N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、苯并咪唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、N-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、哒嗪基(例如,3-哒嗪基)、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、四唑基(例如,5-四唑基)、三唑基(例如,2-三唑基和5-三唑基)、2-噻吩基、3-噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基(例如,2-吡啶基)、异噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,3-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、嘌呤基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基、喹啉基(例如,2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基)和异喹啉基(例如,1-异喹啉基、3-异喹啉基或4-异喹啉基)。

[0200] 术语“环烷基或环烯基”是指单环或稠合或桥连双环碳环环系,其为非芳族的。例如,本文所用的环烷基或环烯基可以是C3-C10单环或稠合或桥连C8-C12双环碳环环系,其

不是芳族的。环烯基环可以具有一个或多个不饱和度。优选的环烷基或环烯基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基、降冰片基、金刚烷基和十氢萘基。

[0201] 本文所用的碳原子可以具有所示的整数和任意插入的整数。例如，(C1-C4)-烷基上的碳原子数是1、2、3或4。应理解，这些命名是指适合基团上的总原子数。例如，在(C3-C10)-杂环基上，碳原子和杂原子总数是3(作为在氮丙啶中)、4、5、6(作为在吗啉中)、7、8、9或10。

[0202] 本文所用的“可药用盐”是指根据本发明的活性剂或化合物，其为化合物的治疗活性的无毒性碱式盐和酸式盐的形式。作为游离碱形式存在的化合物的酸加成盐形式可以通过用适合的酸处理所述游离碱形式得到，所述适合的酸例如是无机酸，例如氢卤酸，例如氢氯酸或氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等；或有机酸，例如乙酸、羟基乙酸、丙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、丁二酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环状酸(cyclic)、水杨酸、对氨基水杨酸、双羟萘酸等。参见，例如W0 01/062726。

[0203] 可以通过用适合的有机碱和无机碱处理将包含酸性质子的化合物转化成其治疗活性的无毒性的碱加成盐形式，例如金属盐或胺盐。适合的碱式盐形式包括，例如铵盐、碱金属和碱土金属盐例如锂、钠、钾、镁、钙盐等，与有机碱的盐，例如N-甲基-D-葡萄糖胺，海巴明盐和与氨基酸的盐，例如精氨酸、赖氨酸等。相反，可以通过用适合的碱或酸处理将所述盐形式转化成游离形式。

[0204] 化合物及其盐可以是溶剂化物形式，其包括在本发明范围内。这种溶剂化物包括，例如水合物、醇化物等。参见，例如W0 01/062726。

[0205] 本文所用的术语“水合物”是指水与化合物的组合，其中所述水保持与水一样的分子状态，并且是吸收的、吸附的或包含在该基底化合物的晶格中。

[0206] 本文所用的术语“多晶型物”是指相同化合物的不同晶形和其它固态分子形式，其包括相同化合物的假-多晶型物、诸如水合物(例如，在晶体结构中存在的结合水)和溶剂化物(例如，例如非水的结合溶剂)。由于分子在晶格中的不同堆积，不同的晶状的多晶型物具有不同的晶体结构。这导致直接影响晶体的物理性质如晶体或粉末的X射线衍射特性的不同的晶体对称性和/或晶胞参数。例如，不同的多晶型物通常会以不同的一组角度衍射，并产生不同的强度值。因此，X射线粉末衍射可用于以可再现且可靠的方式鉴定不同多晶型物或包含多于一种多晶型物的固体形式。结晶性多晶型形式是为制药产业特别是对于参与研发合适的剂型的制药产业所关注的。如果多晶型形式在临床研究或稳定性研究中并未保持恒定，则所用或所研究的确切剂型在批次之间不具有可比性。当将化合物用于临床研究或商业产品时，还期望产生具有高纯度的所选多晶型形式的化合物的方法，因为存在的杂质可能产生不期望的毒性作用。某些多晶型形式可能表现出增强的热力学稳定性或可能更易于以高纯度大量制造，并且因此更适于包含在药物制剂中。由于不同的晶格能量，某些多晶型物可能表现出其他有利的物理性质，如不具有吸湿倾向、溶解性改善以及溶出速率提高。

[0207] 本申请认定式I-IV的化合物的所有异构体。如本文使用的“异构体”包括光学异构体(诸如立体异构体、例如，对映异构体和非对映异构体)、Z(zusammen)或E(entgegen)

异构体和互变异构体。用于本发明方法和组合物的许多化合物在其结构上具有至少一个立体中心。这种立体中心可以以R或S构型存在,所述R和S标识与Pure Appl.Chem. (1976), 45, 11-30中所述的规则相符。本发明还涉及所有立体异构体形式,例如化合物的对映异构体和非对映异构体形式或其混合物(包括所有可能的立体异构体混合物)。例如,参见W001/062726。此外,包含烯基的一些化合物可以作为Z(zusammen)或E(entgegen)异构体存在。在每种情况中,本发明包括混合物和单独的各异构体。哌啶基或氮杂庚环基环上的多个取代基还可以表示彼此在哌啶基或氮杂庚环基环平面上的顺式或反式相关性。一些化合物还可以以互变体形式存在。尽管本文所述的通式中未明确表示,但是这种形式意欲包括在本发明范围内。就本发明的方法和组合物而言,所涉及的化合物意欲包括每种其可能的异构体形式的化合物及其混合物,除非特别指定具体的异构体形式。例如,参见W001/062726。

[0208] 本发明的化合物增强含 $\alpha 5$ 的GABA_A R的功能,即,它们是含 $\alpha 5$ 的GABA_A R激动剂(例如,含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体正向变构调节剂),并能增加GABA-门控Cl⁻电流。

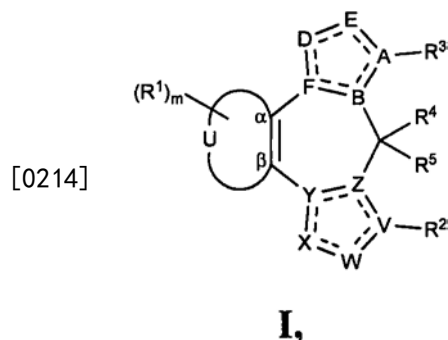
[0209] 本发明还提供了药物组合物,其包含一种或多种本发明的化合物以及可药用载体或赋形剂。在一些实施方案中,本申请的药物组合物还可包含第二种治疗剂,诸如抗精神病药、美金刚或AChE-I。

[0210] 本发明还提供了治疗与所述CNS障碍有关的认知损害的方法,所述CNS障碍对含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体的正向变构调节剂迅即响应、例如,与年龄相关的认知损害、轻度认知损害(MCI)、遗忘性MCI(aMCI)、与年龄相关的记忆损害(AAMI)、与年龄相关的认知减退(ARCD)、痴呆、阿尔茨海默病(AD)、前驱AD、创伤后应激障碍(PTSD)、精神分裂症、双相性精神障碍、肌萎缩侧索硬化(ALS)、与癌症治疗相关的认知损害、精神发育迟缓、帕金森病(PD)、孤独症谱系障碍、脆性X染色体异常、雷特综合征、强迫行为和物质成瘾。在某些实施方案中,所述方法是治疗与年龄相关的认知损害、轻度认知损害(MCI)、遗忘性MCI(aMCI)、与年龄相关的记忆损害(AAMI)、与年龄相关的认知减退(ARCD)、痴呆、阿尔茨海默病(AD)、前驱AD、创伤后应激障碍(PTSD)、精神分裂症、双相性精神障碍、肌萎缩侧索硬化(ALS)、与癌症治疗相关的认知损害、精神发育迟缓、帕金森病(PD)、孤独症谱系障碍、脆性X染色体异常、雷特综合征、强迫行为和物质成瘾的方法。在某些实施方案中,治疗包括预防或减缓如本文所述的障碍(诸如本文描述的那些)的发展。在某些实施方案中,治疗包括减轻、改善或减缓与CNS障碍有关的一种或多种症状的发展。在某些实施方案中,待治疗的症状是认知损害或认知缺陷。在本发明的另一个方面中,提供了在有需要的受试者中预防或改善认知功能的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本发明化合物或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合的步骤。

[0211] 具有认知损害的各种CNS障碍(例如,与年龄相关的认知损害、轻度认知损害(MCI)、遗忘性MCI(aMCI)、与年龄相关的记忆损害(AAMI)、与年龄相关的认知减退(ARCD)、痴呆、阿尔茨海默病(AD)、前驱AD、创伤后应激障碍(PTSD)、精神分裂症、双相性精神障碍、肌萎缩侧索硬化(ALS)、与癌症治疗相关的认知损害、精神发育迟缓、帕金森病(PD)、孤独症谱系障碍、脆性X染色体异常、雷特综合征、强迫行为和物质成瘾)可具有多种病因。然而,在每种上述举出的障碍中的认知损害症状可能具有重叠的原因。因此,治疗CNS障碍中的认知损害的组合物或治疗方法还可以治疗另一种情况中的认知损害。

[0212] 苯并二氮杂~~草~~衍生物

[0213] 本发明提供了式I的化合物：



[0215] 或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合，其中：

[0216] U和由α和β标示的两个碳原子一起形成具有0-2个氮原子的5-或 6-元的芳环；

[0217] A是C、CR⁶或N；

[0218] B和F各自独立地选自C、CR⁶和N，其中B和F不能都是N；

[0219] D选自N、NR⁷、O、CR⁶或C(R⁶)₂；

[0220] E是N、NR⁷、CR⁶或C(R⁶)₂；

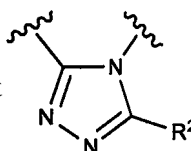
[0221] W是N、NR⁷、CR⁶或C(R⁶)₂；

[0222] X是N、NR⁷、O、CR⁶或C(R⁶)₂；

[0223] Y和Z各自独立地选自C、CR⁶和N，其中Y和Z不能都是N；

[0224] V是C或CR⁶，

[0225] 或当Z是C或CR⁶时，V是C、CR⁶或N；

[0226] 其中当由X、Y、Z、V和W形成的环是  时，则R²是-OR⁸、-SR⁸、-(CH₂)_nOR⁸、-(CH₂)_nO(CH₂)_nR⁸、-(CH₂)_pR⁸和-(CH₂)_nN(R'')R¹⁰；且其中R²独立地被0-5个R'取代；

[0227] m和n独立地是选自0-4的整数；

[0228] p是选自2-4的整数；

[0229] 每次出现时键“”是单键或双键；

[0230] 每次出现时R¹、R²、R⁴和R⁵各自独立地选自：卤素、-R、-OR、-NO₂、-NCS、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SiR₃、-N(R)₂、-SR、-SOR、-SO₂R、-SO₂N(R)₂、-SO₃R、-(CR₂)₁₋₃R、-(CR₂)₁₋₃-OR、-(CR₂)₀₋₃-C(O)NR(CR₂)₀₋₃R、-(CR₂)₀₋₃-C(O)NR(CR₂)₀₋₃OR、-C(O)R、-C(O)C(O)R、-C(O)CH₂C(O)R、-C(S)R、-C(S)OR、-C(O)OR、-C(O)C(O)OR、-C(O)C(O)N(R)₂、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂、-OC(O)N(R)₂、-C(S)N(R)₂、-(CR₂)₀₋₃NHC(O)R、-N(R)N(R)COR、-N(R)N(R)C(O)OR、-N(R)N(R)CON(R)₂、-N(R)SO₂R、-N(R)SO₂N(R)₂、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(S)R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)C(S)N(R)₂、-N(COR)COR、-N(OR)R、-C(=NH)N(R)₂、-C(O)N(OR)R、-C(=NOR)R、-OP(O)(OR)₂、-P(O)(R)₂、-P(O)(OR)₂和-P(O)(H)(OR)；

[0231] R³不存在或选自：

[0232] 卤素、-R、-OR、-NO₂、-NCS、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SiR₃、-N(R)₂、-SR、-SOR、-SO₂R、-SO₂N(R)₂、-SO₃R、-(CR₂)₁₋₃R、-(CR₂)₁₋₃-OR、-(CR₂)₀₋₃-C(O)NR(CR₂)₀₋₃R、-(CR₂)₀₋₃-C(O)NR(CR₂)₀₋

$_3\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-(\text{CR}_2)_{0-3}\text{NHC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{N}(\text{R})\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{N}(\text{R})\text{CON}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{S})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{COR})\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{OR})\text{R}$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR})\text{R}$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR})\text{R}$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR})_2$ 和 $-\text{P}(\text{O})(\text{H})(\text{OR})$ ；

[0233] R^6 各自独立地是-H或-(C1-C6)烷基；

[0234] R^7 各自独立地是-H或-(C1-C6)烷基；

[0235] R^8 各自独立地是-(C1-C6)烷基、-(C3-C10)-环烷基、(C6-C10)-芳基或5-至10-元的杂芳基，其中 R^8 每次出现时独立地被0-5个 R' 取代；

[0236] R^{10} 各自独立地是-(C3-C10)-环烷基、3-至10-元的杂环基-、(C6-C10)-芳基或5-至10-元的杂芳基，其中 R^{10} 每次出现时独立地被0-5个 R' 取代；

[0237] R 各自独立地选自：

[0238] H-，

[0239] (C1-C12)-脂族基-，

[0240] (C3-C10)-环烷基-，

[0241] (C3-C10)-环烯基-，

[0242] [(C3-C10)-环烷基]-(C1-C12)-脂族基-，

[0243] [(C3-C10)-环烯基]-(C1-C12)-脂族基-，

[0244] [(C3-C10)-环烷基]-O-(C1-C12)-脂族基-，

[0245] [(C3-C10)-环烯基]-O-(C1-C12)-脂族基-，

[0246] (C6-C10)-芳基-，

[0247] (C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族基-，

[0248] (C6-C10)-芳基-O-(C1-C12)脂族基-，

[0249] (C6-C10)-芳基-N(R'')-(C1-C12)脂族基-，

[0250] 3-至10-元的杂环基-，

[0251] (3-至10-元的杂环基)-(C1-C12)脂族基-，

[0252] (3-至10-元的杂环基)-O-(C1-C12)脂族基-，

[0253] (3-至10-元的杂环基)-N(R'')-(C1-C12)脂族基-，

[0254] 5-至10-元的杂芳基-，

[0255] (5-至10-元的杂芳基)-(C1-C12)-脂族基-，

[0256] (5-至10-元的杂芳基)-O-(C1-C12)-脂族基-；和

[0257] (5-至10-元的杂芳基)-N(R'')-(C1-C12)-脂族基-；

[0258] 其中所述杂环基具有1-4个独立地选自N、NH、O、S、SO和SO₂的杂原子，且所述杂芳基具有1-4个独立地选自N、NH、O和S的杂原子；

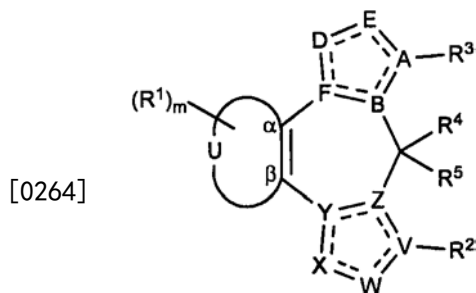
[0259] 其中 R 每次出现时独立地被0-5个 R' 取代；

[0260] 或当两个 R 基团键合于相同的原子时，这两个 R 基团与它们所连接的原子一起形成3-至10-元的芳族的或非-芳族的环，其具有0-4个独立地选自N、NH、O、S、SO和SO₂的杂原子，其中所述环任选地被0-5个 R' 取代，且其中所述环任选地稠合于(C6-C10)芳基、5-至10-元的杂芳基、(C3-C10)环烷基或3-至10-元的杂环基；

[0261] 其中R' 每次出现时独立地选自卤素、-R''、-OR''、氧代、-CH₂OR''、-CH₂NR''₂、-C(O)N(R'')₂、-C(O)OR''、-NO₂、-NCS、-CN、-CF₃、-OCF₃和-N(R'')₂;

[0262] 其中R'' 每次出现时独立地选自H、-(C1-C6)-烷基、(C3-C6)-环烷基、3-至6-元的杂环基、5-至10-元的杂芳基、-(C6-C10)-芳基、-(5-至10-元的杂芳基)-(C1-C6)-烷基、-(C6-C10)-芳基-(C1-C6)-烷基、-(5-至10-元的杂芳基)-O-(C1-C6)-烷基或(C6-C10)-芳基-O-(C1-C6)-烷基。

[0263] 一些实施方案提供了式I的化合物:



I,

[0265] 或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合,其中:

[0266] U和由α和β标示的两个碳原子一起形成具有0-2个氮原子的5-或6-元的芳环;

[0267] A是C、CR⁶或N;

[0268] B和F各自独立地选自C、CR⁶和N,其中B和F不能都是N;

[0269] D选自N、NR⁷、O、CR⁶或C(R⁶)₂;

[0270] E是N、NR⁷、CR⁶或C(R⁶)₂;

[0271] W是N、NR⁷、CR⁶或C(R⁶)₂;

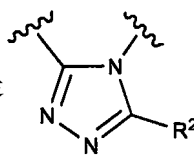
[0272] X是N、NR⁷、O、CR⁶或C(R⁶)₂;

[0273] Y和Z各自独立地选自C、CR⁶和N,其中Y和Z不能都是N;

[0274] V是C或CR⁶,

[0275] 或当Z是C或CR⁶时,V是C、CR⁶或N;


[0276] 其中当由X、Y、Z、V和W形成的环是



时,则R²是-OR⁸、-SR⁸或-(CH₂)_nOR⁸;

nOR⁸;

[0277] m和n各自独立地是选自0-4的整数;

[0278] 键“”,每次出现时是单键或双键;

[0279] R¹、R²、R⁴和R⁵每次出现时各自独立地选自:卤素、-R、-OR、-NO₂、-NCS、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SiR₃、-N(R)₂、-SR、-SOR、-SO₂R、-SO₂N(R)₂、-SO₃R、-(CR₂)₁₋₃R、-(CR₂)₁₋₃-OR、-(CR₂)₀₋₃-C(O)NR(CR₂)₀₋₃R、-(CR₂)₀₋₃-C(O)NR(CR₂)₀₋₃OR、-C(O)R、-C(O)C(O)R、-C(O)CH₂C(O)R、-C(S)R、-C(S)OR、-C(O)OR、-C(O)C(O)OR、-C(O)C(O)N(R)₂、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂、-OC(O)N(R)₂、-C(S)N(R)₂、-(CR₂)₀₋₃NHC(O)R、-N(R)N(R)COR、-N(R)N(R)C(O)OR、-N(R)N(R)CON(R)₂、-N(R)SO₂R、-N(R)SO₂N(R)₂、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(S)R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)C(S)N(R)₂、-N(COR)COR、-N(OR)R、-C(=NH)N(R)₂、-C(O)N(OR)R、-C(=NOR)R、-

OP(O)(OR)₂、-P(O)(R)₂、-P(O)(OR)₂和-P(O)(H)(OR)；

[0280] R³不存在或选自：

[0281] 卤素、-R、-OR、-NO₂、-NCS、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SiR₃、-N(R)₂、-SR、-SOR、-SO₂R、-SO₂N(R)₂、-SO₃R、-(CR₂)₁₋₃R、-(CR₂)₁₋₃-OR、-(CR₂)₀₋₃-C(O)NR(CR₂)₀₋₃R、-(CR₂)₀₋₃-C(O)NR(CR₂)₀₋₃OR、-C(O)R、-C(O)C(O)R、-C(O)CH₂C(O)R、-C(S)R、-C(S)OR、-C(O)OR、-C(O)C(O)OR、-C(O)C(O)N(R)₂、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂、-OC(O)N(R)₂、-C(S)N(R)₂、-(CR₂)₀₋₃NHC(O)R、-N(R)N(R)COR、-N(R)N(R)C(O)OR、-N(R)N(R)CON(R)₂、-N(R)SO₂R、-N(R)SO₂N(R)₂、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(S)R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)C(S)N(R)₂、-N(COR)COR、-N(OR)R、-C(=NH)N(R)₂、-C(O)N(OR)R、-C(=NOR)R、-OP(O)(OR)₂、-P(O)(R)₂、-P(O)(OR)₂和-P(O)(H)(OR)；

[0282] R⁶各自独立地是-H或-(C1-C6)烷基；

[0283] R⁷各自独立地是-H或-(C1-C6)烷基；

[0284] R⁸各自独立地是-(C1-C6)烷基、-(C3-C10)-环烷基、(C6-C10)-芳基或5-至10-元的杂芳基，其中R⁸每次出现时独立地被0-5个R'取代；

[0285] R独立地选自：

[0286] H-，

[0287] (C1-C12)-脂族基-，

[0288] (C3-C10)-环烷基-，

[0289] (C3-C10)-环烯基-，

[0290] [(C3-C10)-环烷基]-(C1-C12)-脂族基-，

[0291] [(C3-C10)-环烯基]-(C1-C12)-脂族基-，

[0292] [(C3-C10)-环烷基]-O-(C1-C12)-脂族基-，

[0293] [(C3-C10)-环烯基]-O-(C1-C12)-脂族基-，

[0294] (C6-C10)-芳基-，

[0295] (C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族基-，

[0296] (C6-C10)-芳基-O-(C1-C12)脂族基-，

[0297] 3-至10-元的杂环基-，

[0298] (3-至10-元的杂环基)-(C1-C12)脂族基-，

[0299] (3-至10-元的杂环基)-O-(C1-C12)脂族基-，

[0300] 5-至10-元的杂芳基-，

[0301] (5-至10-元的杂芳基)-(C1-C12)-脂族基-，和

[0302] (5-至10-元的杂芳基)-O-(C1-C12)-脂族基-；

[0303] 其中所述杂环基具有1-4个独立地选自N、NH、O、S、SO和SO₂的杂原子，且所述杂芳基具有1-4个独立地选自N、NH、O和S的杂原子；

[0304] 其中R每次出现时独立地被0-5个R'取代；

[0305] 或当两个R基团键合于相同的原子时，这两个R基团与它们所连接的原子一起形成3-至10-元的芳族的或非-芳族的环，其具有0-4个独立地选自N、NH、O、S、SO和SO₂的杂原子，其中所述环任选地被0-5个R'取代，且其中所述环任选地稠合于(C6-C10)芳基、5-至10-元的杂芳基、(C3-C10)环烷基或3-至10-元的杂环基；

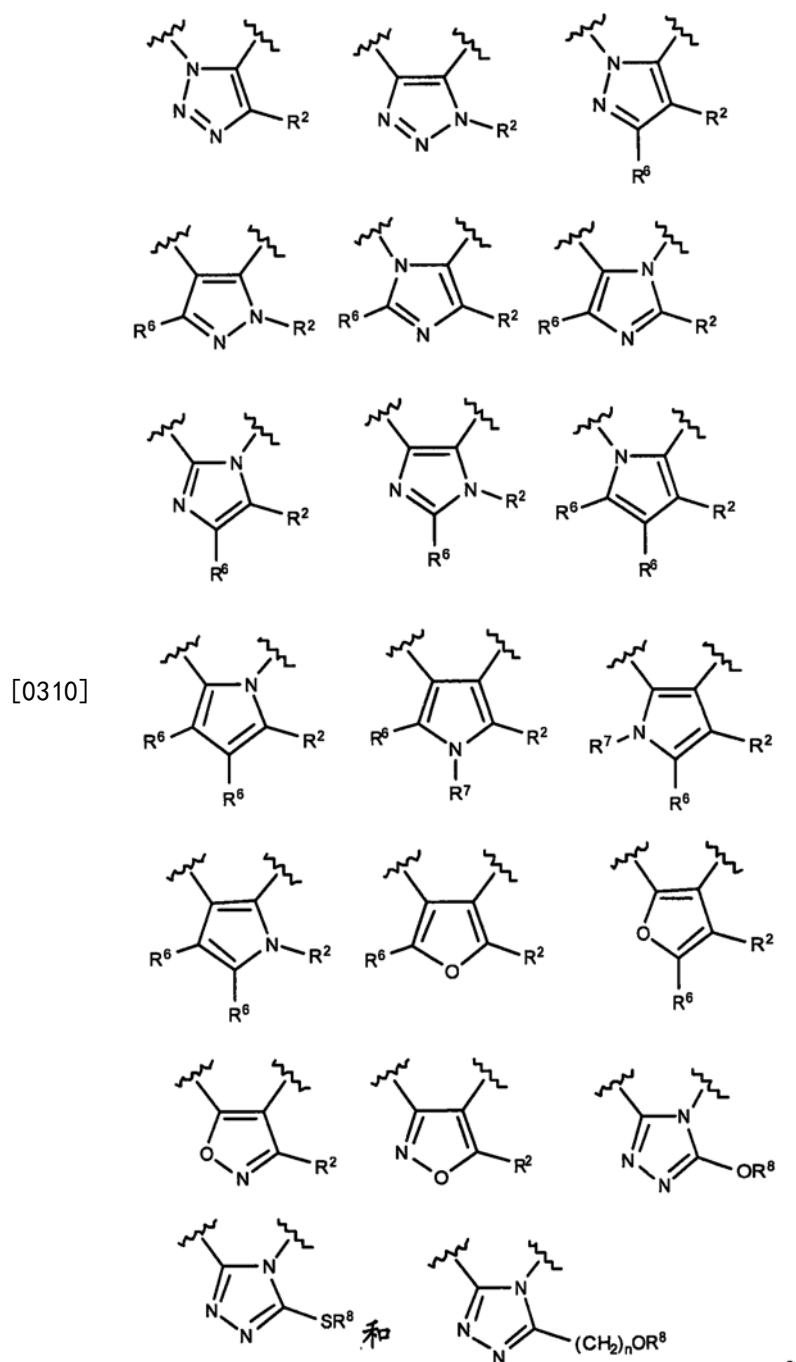
[0306] 其中R'每次出现时独立地选自卤素、-R''、-OR''、氧代、-CH₂OR''、-CH₂NR''₂、-C(O)N

(R'')₂、-C(O)OR''、-NO₂、-NCS、-CN、-CF₃、-OCF₃和-N(R'')₂;

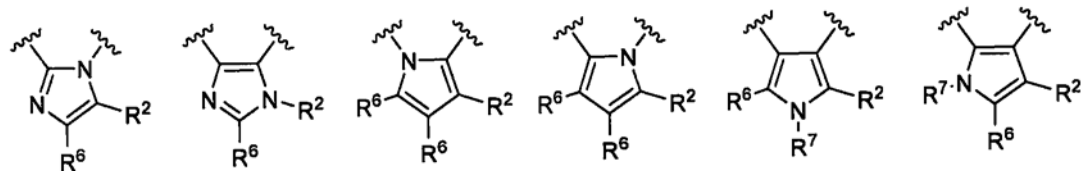
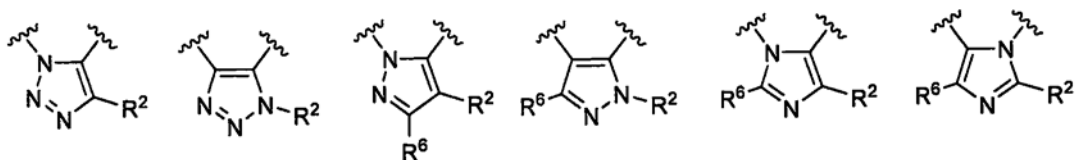
[0307] 其中R''每次出现时独立地选自H、-(C1-C6)-烷基、(C3-C6)-环烷基、3-至6-元的杂环基、5-至10-元的杂芳基、(C6-C10)-芳基、(5-至10-元的杂芳基)-(C1-C6)-烷基、(C6-C10)-芳基-(C1-C6)-烷基、(5-至10-元的杂芳基)-O-(C1-C6)-烷基或(C6-C10)-芳基-O-(C1-C6)-烷基。

[0308] 在式I的化合物的一些实施方案中,X、Y、Z、V和W一起形成5-元的芳族的或非-芳族的环,其具有1-4个氮原子,其中所述环被0-3个R⁶和0-2个R⁷取代。在一些实施方案中,X、Y、Z、V和W一起形成具有1-3个氮原子的5-元的芳环,其中所述环被0-2个R⁶和0-1个R⁷取代。

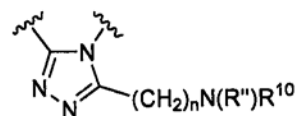
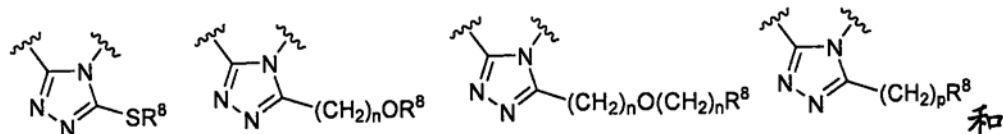
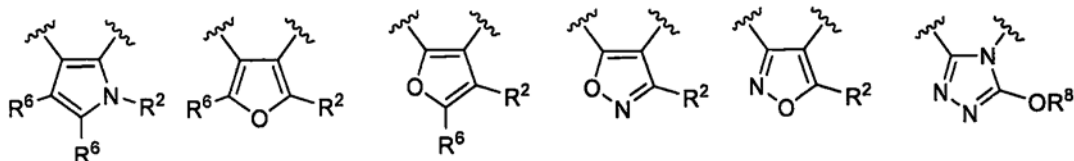
[0309] 在某些实施方案中,X、Y、Z、V和W形成环,其选自:



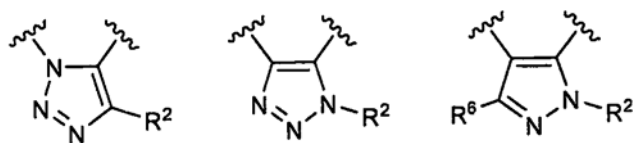
[0311] 在一些实施方案中, X、Y、Z、V和W形成环, 其选自:



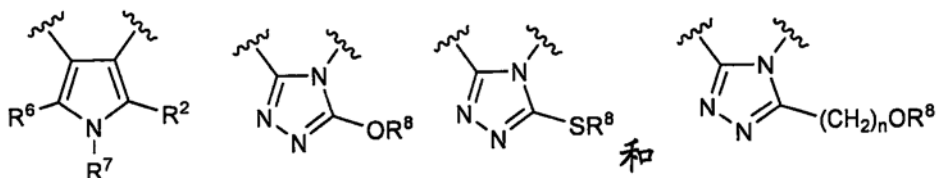
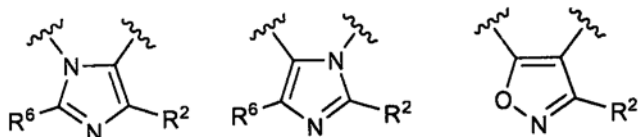
[0312]



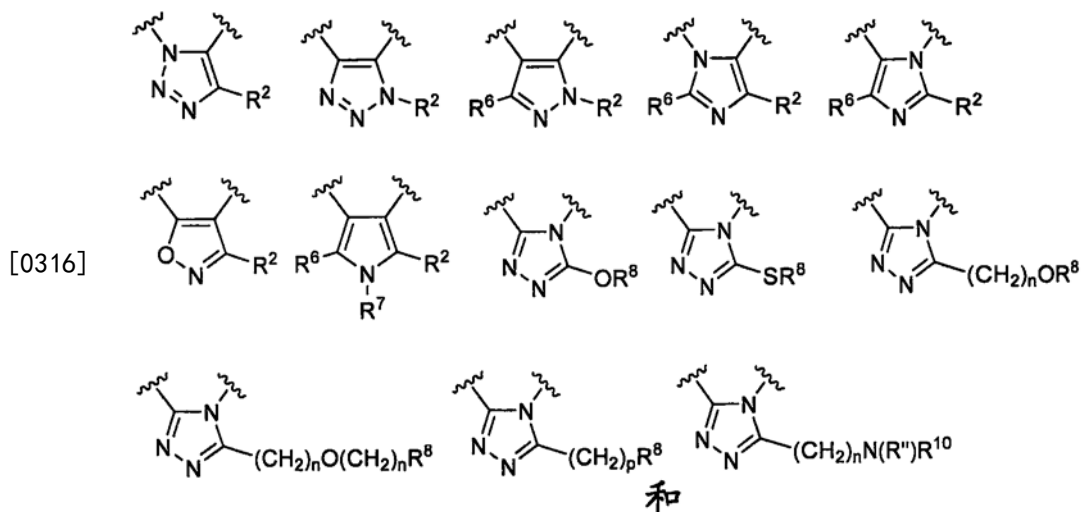
[0313] 在式I的化合物的一些实施方案中, W是N。在一些实施方案中, W是N, 且X、Y、Z、V和W形成环, 其选自:



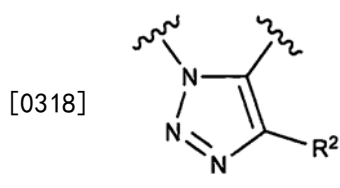
[0314]



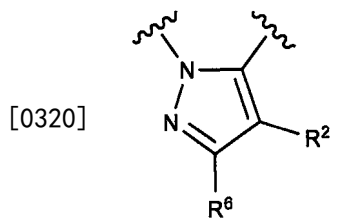
[0315] 在一些实施方案中, W是N, 且X、Y、Z、V和W形成环, 其选自:



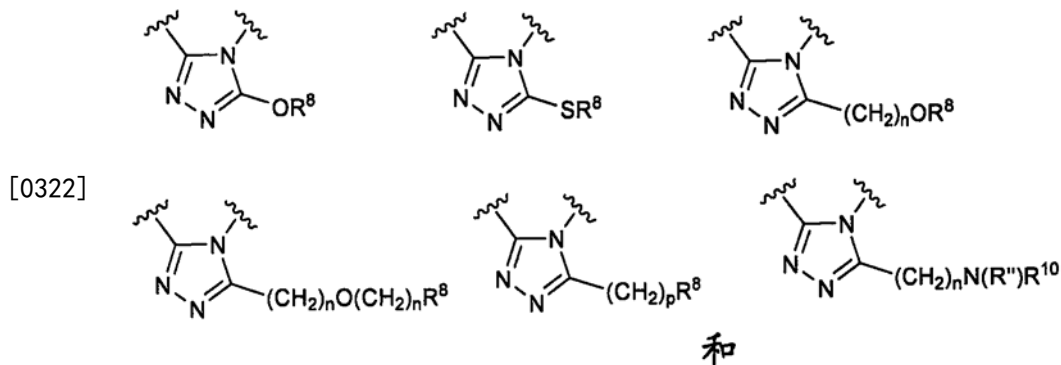
[0317] 在式I的化合物的某些实施方案中,由X、Y、Z、V和W形成的 环是:



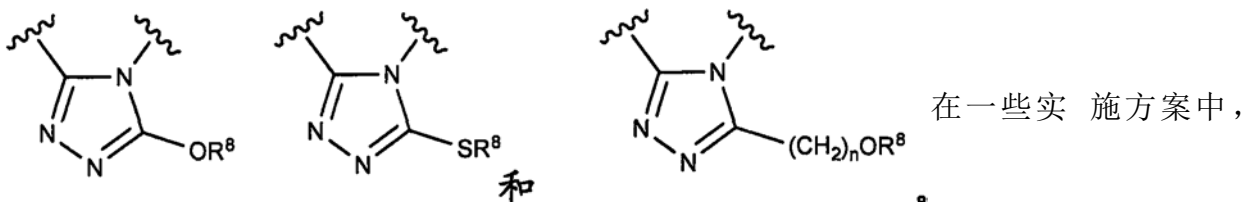
[0319] 在式I的化合物的某些实施方案中,由X、Y、Z、V和W形成的 环是:



[0321] 在式I的化合物的某些实施方案中,由X、Y、Z、V和W形成的 环选自:



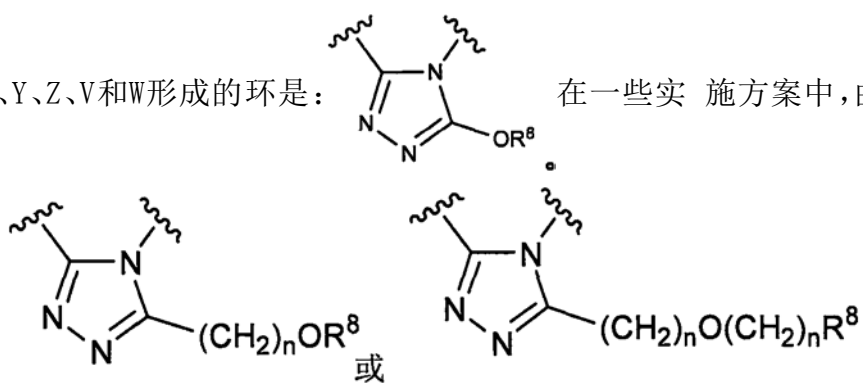
[0323] 在式I的化合物的某些实施方案中,由X、Y、Z、V和W形成的 环选自:



由X、Y、Z、V和W形成的环是：

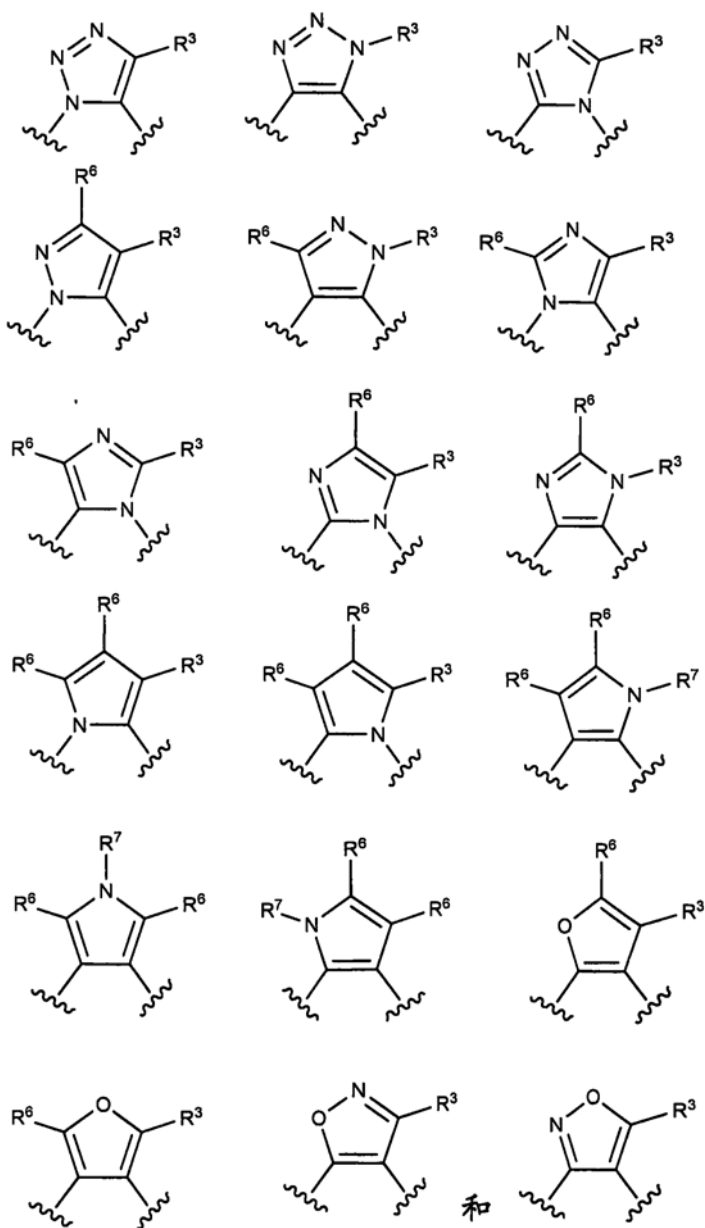
在一些实施方案中，由X、Y、Z、V和W形成的环

是：



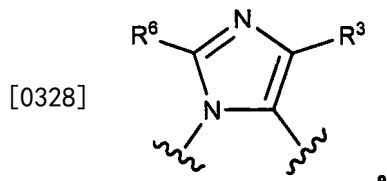
[0324] 在式I的化合物的一些实施方案中，A、B、D、E和F一起形成具有1-4个氮原子的5-元的芳族的或非-芳族的环，其中所述环被0-3个 R^6 和0-2个 R^7 取代。在某些实施方案中，A、B、D、E和F一起形成具有1-3个氮原子的5-元的芳环，其中所述环被0-2个 R^6 和0-1个 R^7 取代。

[0325] 在式I的化合物的一些实施方案中，A、B、D、E和F形成环，其选自：

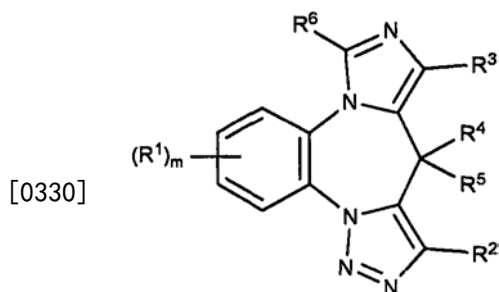


[0326]

[0327] 在式I的化合物的某些实施方案中,由A、B、D、F和E形成的环 是:



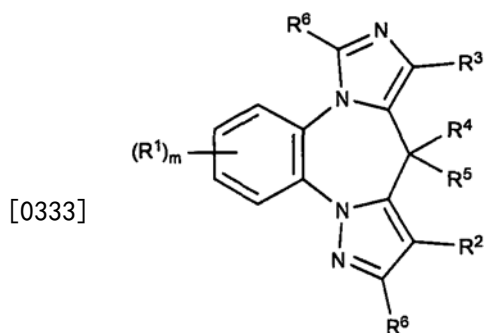
[0329] 在式I的化合物的一些实施方案中,化合物具有式II的结构:



II,

[0331] 或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合,其 中 m 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 如在式I中所定义。

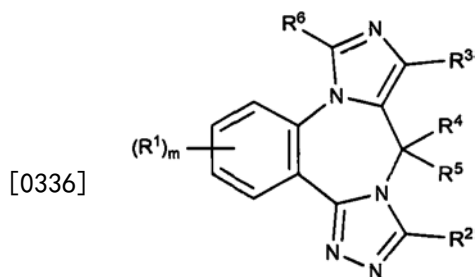
[0332] 在式I的化合物的一些实施方案中,化合物具有式III的结构:



III,

[0334] 或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合,其 中 m 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 如在式I中所定义。

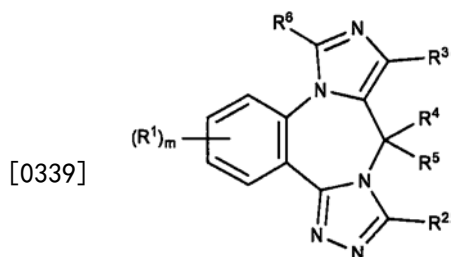
[0335] 在式I的化合物的一些实施方案中,化合物具有式IV的结构:



IV,

[0337] 或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合,其 中 R^2 是 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 或 $-(CH_2)_nOR^8$,其中 R^2 独立地被0-5个 R' 取代,且 其中 m 、 n 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^8 如式I中所定义。在一些实施方案中, R^2 是 $-OR^8$ 。在一些实施方案中, R^2 是 $-(CH_2)_nOR^8$ 。

[0338] 在式I的化合物的一些实施方案中,化合物具有式IV的结构:



IV,

[0340] 或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合,其中 R^2 是 $-(CH_2)_nO$ $(CH_2)_nR^8$ 、 $-(CH_2)_pR^8$ 或 $-(CH_2)_nN(R'')R^{10}$,其中 R^2 独立地被0-5个 R' 取代,且其中 m 、 n 、 p 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^{10} 和 R'' 如本文所定义。在一些实施方案中, R^2 是 $-(CH_2)_nO$ $(CH_2)_nR^8$ 。

[0341] 在式I、II、III或IV的化合物的一些实施方案中, R^1 每次出现时选自:卤素、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$,其中 R 每次出现时独立地被0-5个 R' 取代。在一些实施方案中, R^1 每次出现时独立地选自:卤素、 $-H$ 、 $-(C1-C6)$ 烷基、 $-OH$ 、 $-O$ $(C1-C6)$ 烷基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N$ $(C1-C6)$ 烷基 $_2$ 、 $-N$ $(C1-C6)$ 烷基 SO_2 $(C1-C6)$ 烷基和 $-NHSO_2$ $(C1-C6)$ 烷基,其中所述烷基独立地被0-5个 R' 取代。在某些实施方案中, R^1 每次出现时独立地选自: $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OH$ 、 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NMe_2$ 、 $-NEt_2$ 、 $-NHSO_2Me$ 和 $-NHSO_2Et$ 。在式I-IV中任一项的化合物的某些实施方案中,至少一个 R^1 是 $-OR$ 。在一些实施方案中,所述至少一个 R^1 是 $-O$ $(C1-C6)$ 烷基,诸如 $-OMe$ 。

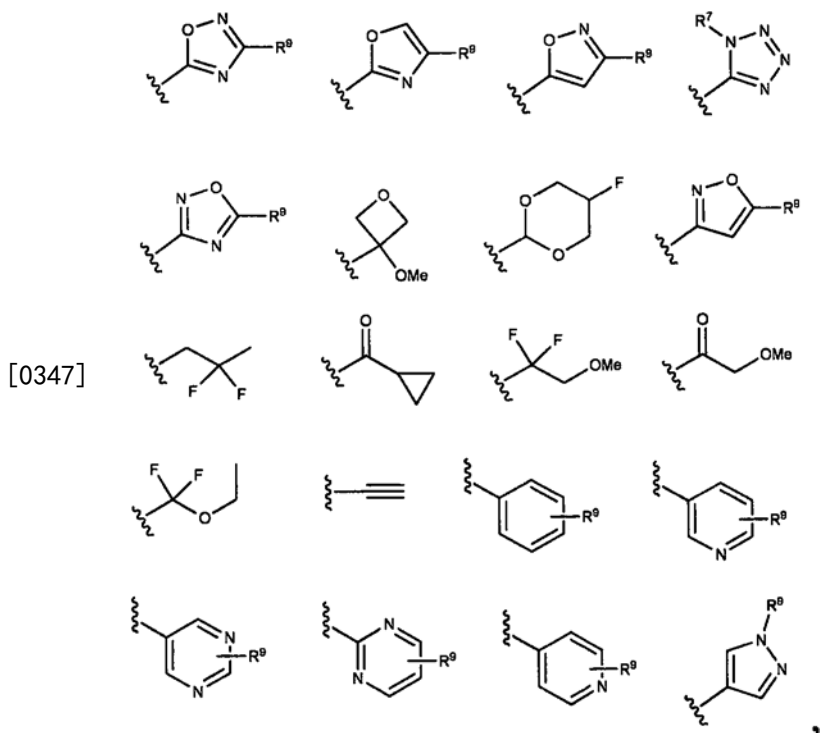
[0342] 在式I、II或III的化合物的一些实施方案中, R^2 选自:卤素、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CR_2)_{1-3}R$ 、 $-(CR_2)_{1-3}OR$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)OR$ 和 $-OCF_3$,其中 R 每次出现时独立地被0-5个 R' 取代。在一些实施方案中, R^2 选自: $-H$ 、 $-(C1-C6)$ 烷基、 $-CH_2-O$ $(C1-C6)$ 烷基、 $-(C$ $(C1-C6)$ 烷基 $_2)_{1-3}-O$ $(C1-C6)$ 烷基、 $-OH$ 、 $-O$ $(C1-C6)$ 烷基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $(C3-C10)$ -环烷基、 $-C(O)N$ $(C1-C6)$ 烷基 $_2$ 、 $-C(O)O$ $(C1-C6)$ 烷基、3-至10-元的杂环基、 $(C6-C10)$ 芳基、5-至10-元的杂芳基、 $(C6-C10)$ 芳基- $(C1-C12)$ 脂族基、 $(C6-C10)$ 芳基- O $(C1-C12)$ 脂族基、 $(C6-C10)$ 芳基- $N(R'')$ $(C1-C12)$ 脂族基、 $(C6-C10)$ 芳基- $(C1-C12)$ 脂族基- O 、 $(5-至10-元的杂芳基)-$ $(C1-C12)$ -脂族基、 $(5-至10-元的杂芳基)-O$ $(C1-C12)$ -脂族基、 $(5-至10-元的杂芳基)-N(R'')$ $(C1-C12)$ -脂族基、 $(5-至10-元的杂芳基)-$ $(C1-C12)$ -脂族基- O 、 $(3-至10-元的杂环基)-$ $(C1-C12)$ 脂族基、 $(3-至10-元的杂环基)-O$ $(C1-C12)$ 脂族基、 $(3-至10-元的杂环基)-N(R'')$ $(C1-C12)$ 脂族基和 $(3-至10-元的杂环基)-$ $(C1-C12)$ 脂族基- O ,其中 R^2 独立地被0-5个 R' 取代。

[0343] 在式I、II或III的化合物的一些实施方案中, R^2 选自: $-H$ 、 $-Me$ 、 $-Et$ 、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、 $-CF_3$ 、 $-C(O)OMe$ 、 $-C(O)OEt$ 、 $-OMe$ 、 $-CH_2OMe$ 、 $-CH_2OEt$ 、 $-CH_2OPh$ 、 $-CH_2$ -吡咯烷、 $-CH_2$ -吗啉、 $-CH_2$ -吡啶、 $-CH_2Ph$,其中所述 R^2 被0-3个 R' 取代。在式I、II或III的化合物的一些实施方案中, R^2 是被0-3个 R' 取代的 $-Me$,所述 R' 选自: $-R''$ 、 $-OR''$ 、氧代、 $-CH_2OR''$ 、 $-CH_2NR''_2$ 、 $-C(O)N(R'')_2$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCS$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 和 $-N(R'')_2$,其中 R'' 独立地选自 H 、 $-(C1-C6)$ -烷基、 $(C6-C10)$ -芳基和 $(C6-C10)$ -芳基- $(C1-C6)$ -烷基。在一些实施方案中, R^2 是 $-Me$,其独立地被0-3个选自 $-N(Me)_2$ 、 $-N(Et)_2$ 和 $-N(Me)$ (CH_2Ph) 的 R' 取代。

[0344] 在式I、II或III的化合物的一些实施方案中, R^2 选自: $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{Ph}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OPh}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPh}$ 、 $-\text{CH}_2$ -吡咯烷、 $-\text{CH}_2$ -吗啉、 $-\text{CH}_2$ -吡啶和 $-\text{CH}_2\text{Ph}$, 其中所述Ph、吡咯烷、吡啶或吗啉被0-5个 R' 取代。在式I、II或III的化合物的一些实施方案中, R^2 选自: $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{Ph}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OPh}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPh}$ 、 $-\text{CH}_2$ -吡咯烷、 $-\text{CH}_2$ -吗啉、 $-\text{CH}_2$ -吡啶和 $-\text{CH}_2\text{Ph}$, 其中所述Ph、吡咯烷、吡啶或吗啉被0-5个独立地选自卤素、(C1-C6)-烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}((\text{C1-C6})\text{-烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C1-C6})\text{-烷基}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{C1-C6})\text{-烷基}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C1-C6})\text{-烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C1-C6})\text{-烷基}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 和 $-\text{N}(\text{C1-C6})\text{-烷基}_2$ 的 R' 取代。在以上实施方案中的一些中, R^2 的 $-\text{Ph}$ 、吡咯烷、吡啶或吗啉被0-5个独立地选自 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{Et}$ 、 $-\text{OMe}$ 和 $-\text{OEt}$ 的 R' 取代。在一些式I、II或III的化合物的实施方案中, R^2 是 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OPh}$ 、 $-\text{CH}_2$ -吡啶、 $-\text{CH}_2$ -吡咯烷或 $-\text{CH}_2$ -吗啉, 其中所述 $-\text{Ph}$ 、吡咯烷、吡啶或吗啉被0-3个独立地选自 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{Me}$ 和 $-\text{OMe}$ 的 R' 取代。



[0345] 在式IV的化合物的一些实施方案中, R^2 是 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^8$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{R}^8$ 或 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}'')\text{R}^{10}$, 其中 R^8 各自独立地是 $-(\text{C1-C6})\text{-烷基}$ 、 $-(\text{C3-C10})\text{-环烷基}$ 、 $-(\text{C6-C10})\text{-芳基}$ 或5-至10-元的杂芳基, 其中 R^8 每次出现时独立地被0-5个 R' 取代; n 是选自0-4的整数; p 是选自2-4的整数; 且 R^{10} 各自独立地是 $-(\text{C3-C10})\text{-环烷基}$ 、3-至10-元的杂环基、 $-(\text{C6-C10})\text{-芳基}$ 或5-至10-元的杂芳基, 其中 R^{10} 每次出现时独立地被0-5个 R' 取代。在一些实施方案中, R^2 是 OR^8 。在一些实施方案中, R^2 是 OR^8 , 其中 R^8 是被0-5个 R' 取代的 $-(\text{C6-C10})\text{-芳基}$ 。在一些实施方案中, R^2 是 OR^8 , 其中 R^8 是被0-3个卤素(诸如 $-\text{F}$)取代的 $-(\text{C6-C10})\text{-芳基}$ 。在一些实施方案中, R^2 是 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^8$ 或 $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{R}^8$ 。在一些实施方案中, R^2 是 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^8$ 或 $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{R}^8$, 其中 R^8 是 $-(\text{C1-C6})\text{-烷基}$ 、 $-(\text{C6-C10})\text{-芳基}$ 或5-至10-元的杂芳基, 其中 R^8 每次出现时独立地被0-5个 R' 取代。

[0346] 在式I、II、III或IV的化合物的一些实施方案中, R^3 选自: 卤素、 $-\text{R}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, 其中 R 每次出现时独立地被0-5个 R' 取代。在一些实施方案中, R^3 选自: $-\text{F}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-(\text{C1-C6})\text{-烷基}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SO}_2((\text{C1-C6})\text{-烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{C1-C6})\text{-烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})((\text{C1-C6})\text{-烷基})$ 、 $-\text{SO}_2((\text{C6-C10})\text{-芳基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}((\text{C1-C6})\text{-烷基})$ 、 $-(\text{C2-C6})\text{-烯基}$ 、 $-(\text{C2-C6})\text{-炔基}$ 、 $-(\text{C6-C10})\text{-芳基}$ 、5-至10-元的杂芳基和3-至10-元的杂环基, 其中所述烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基或杂环基独立地被0-5个 R' 取代。在式I、II、III或IV的化合物的一些实施方案中, R^3 选自: $-\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OMe}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{Et}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NMe}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2(\text{叔丁基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{异丙基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NEt}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}$ 、 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{SO}_2\text{Et}$ 、 $-\text{SO}_2\text{Ph}(\text{Me})$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{Et}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、



[0348] 其中R⁹选自-H、-Me、-Et、-CF₃、异丙基、-OMe、-OEt、-O-异丙基、-CH₂NMe₂、-叔丁基和环丙基。

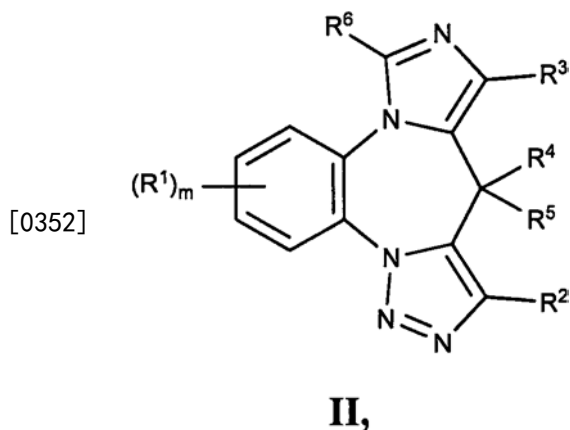
[0349] 在式I、II、III或IV的化合物的某些实施方案中, R³是-C(O)OMe 或-C(O)OEt。在式

I、II、III或IV的化合物的某些实施方案中, R³是  或  其中

R⁹选自-H、-Me、-Et、-CF₃、异丙基、-OMe、-OEt、-O-异丙基、-CH₂NMe₂、-叔丁基和环丙基。

[0350] 在式I、II、III或IV的化合物的一些实施方案中，R⁴和R⁵各自独立地选自-H、卤素和-R，其中R每次出现时独立地被0-5个R'取代，或R⁴和R⁵可与它们所连接的碳原子一起形成3-至10-元的芳族的或非-芳族的环，其具有0-3个另外的独立地选自N、O、S、SO和SO₂的杂原子，其中所述环被0-5个R'取代。在一些实施方案中，R⁴和R⁵各自独立地选自-H、-Me、-Et、-F，或R⁴和R⁵与它们所连接的碳原子一起形成3-至8-元的脂肪族的环。在某些实施方案中，R⁴和R⁵均为-H。

[0351] 在一些实施方案中,本发明提供了式II的化合物:



[0353] 或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合,其中:

[0354] m是0-3;

[0355] R^1 各自独立地选自:卤素、-H、-(C1-C6)烷基、-OH、-O((C1-C6)烷基)、-NO₂、-CN、-CF₃、-OCF₃,其中所述烷基独立地被0-5个 R' 取代;

[0356] R^2 选自:-(C1-C6)烷基、-OH、-O((C1-C6)烷基)、-C(O)O((C1-C6)烷基)、(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族基-、(C6-C10)-芳基-O-(C1-C12)脂族基-、(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族基-O-、(3-至10-元的杂环基)-(C1-C12)脂族基-、(5-至10-元的杂芳基)-(C1-C12)-脂族基-、(5-至10-元的杂芳基)-O-(C1-C12)-脂族基-和(5-至10-元的杂芳基)-(C1-C12)-脂族基-O-,其中所述烷基、芳基或杂芳基独立地被0-5个 R' 取代;

[0357] R^3 选自:-(C1-C6)烷基、-SO₂((C1-C6)烷基)、-C(O)N((C1-C6)烷基)₂和-C(O)O((C1-C6)烷基),其中所述烷基独立地被0-5个 R' 取代;

[0358] R' 如文本所定义;

[0359] R^4 和 R^5 各自独立地选自-H、卤素和-(C1-C6)烷基;且

[0360] R^6 选自-H和-(C1-C6)烷基。

[0361] 在式II的化合物的一些实施方案中,m是0、1或2;

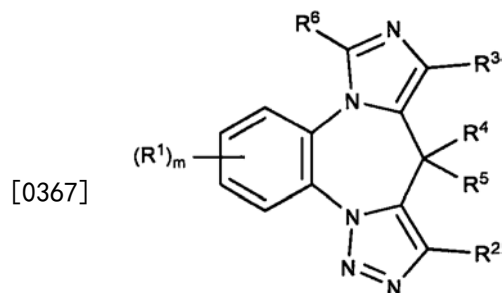
[0362] 当m是1或2时,至少一个 R^1 是卤素或-O((C1-C6)烷基)(诸如-F和-OMe);

[0363] R^2 选自:-(C1-C6)烷基(例如,-Me)、(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族基-(例如,-CH₂Ph)、(C6-C10)-芳基-O-(C1-C12)脂族基-(例如,-CH₂OPh)和(3-至10-元的杂环基)-(C1-C12)脂族基-(例如,-CH₂-吡咯烷和-CH₂-吗啉),其中所述芳基(例如,-Ph)或杂环基(例如,吡咯烷或吗啉)独立地被0-5个独立地选自-F、-Me和-OMe的 R' 取代,且其中所述烷基(例如,-Me)独立地被0-3个选自-N(Et)₂和-N(Me)(CH₂Ph)的 R' 取代。 R^3 是-C(O)O((C1-C6)烷基)(例如,-COOEt);

[0364] R^4 和 R^5 均是-H;且

[0365] R^6 是-H。

[0366] 在一些实施方案中,本发明提供了式II的化合物:



II,

[0368] 或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合,其中:

[0369] m是0-3;

[0370] R^1 各自独立地选自:卤素、-H、-(C1-C6)烷基、-OH、-O((C1-C6)烷基)、-NO₂、-CN、-CF₃、-OCF₃,其中 R^1 独立地被0-5个 R' 取代;

[0371] R^2 选自:-(C1-C6)烷基、-OH、-O((C1-C6)烷基)、-C(O)O((C1-C6)烷基)、(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族基-、(C6-C10)-芳基-O-(C1-C12)脂族基-、(C6-C10)-芳基-N

(R'')-(C1-C12)脂族基-、(5-至10-元的杂芳基)-(C1-C12)脂族基-、(5-至10-元的杂芳基)-O-(C1-C12)脂族基-

[0372] (5-至10-元的杂芳基)-N(R'')-(C1-C12)脂族基-、(3-至10-元的杂环基)-(C1-C12)脂族基-、(3-至10-元的杂环基)-O-(C1-C12)脂族基-、(3-至10-元的杂环基)-N(R'')-(C1-C12)脂族基-

[0373] 其中R²独立地被0-5个R'取代；

[0374] R³选自：-(C1-C6)烷基、-C≡C-、-CN、卤素、-SO₂((C6-C10)-芳基)、-SO₂((C1-C6)烷基)、-C(O)N((C1-C6)烷基)₂、-C(O)NH₂、-C(O)O((C1-C6)烷基)、-C(O)((C1-C6)烷基)、-(C6-C10)芳基、5-至10-元的杂芳基，其中R³独立地被0-5个R'取代；

[0375] R⁴和R⁵各自独立地选自-H、卤素和-(C1-C6)烷基；

[0376] R⁶选自-H和-(C1-C6)烷基；且

[0377] R'和R''如本文所定义。

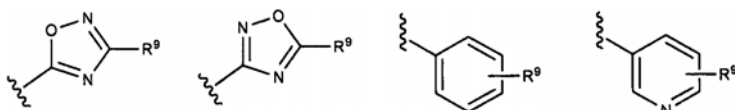
[0378] 在式II的化合物的一些实施方案中：m是0、1或2；

[0379] 当m是1或2时、R¹至少一次出现时是卤素或-O((C1-C6)烷基)；

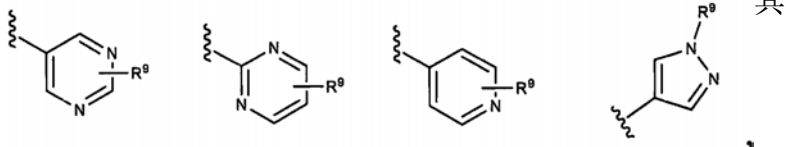
[0380] R²选自：

[0381] -(C1-C6)烷基、(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族基-、(C6-C10)芳基-O-(C1-C12)脂族基-、(5-至10-元的杂芳基)-(C1-C12)脂族基-和(3-至10-元的杂环基)-(C1-C12)脂族基-，其中R²独立地被0-3个R'取代；

[0382] R³是卤素、-CN、-C≡C-、-C(O)NH₂、-(C1-C6)烷基、-C(O)((C1-C6)烷基)、-C(O)O



((C1-C6)烷基)、-SO₂(Ph(Me))、

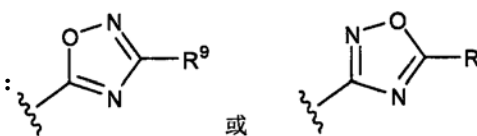


中R³独立地被0-3个R'取代，且其中R⁹选自-H、-Me、-Et、-CF₃、异丙基、-OMe、-叔丁基和环丙基；

[0383] R⁴和R⁵均是-H；

[0384] R⁶是-H；且

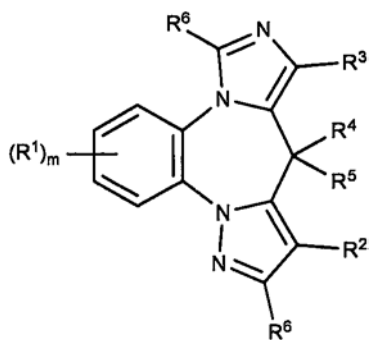
[0385] R'如文本所定义。

[0386] 在式II的化合物的一些实施方案中，R³是： 其

中R⁹选自-H、-Me、-Et、-CF₃、异丙基、-OMe和-叔丁基。

[0387] 在一些实施方案中，本发明提供了式III的化合物：

[0388]

**III,**

[0389] 或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合,其中:

[0390] m是0、1或2,且当m是1或2时,R¹至少一次出现时是-O((C1-C6)烷基)(诸如-OMe);

[0391] R²选自:-(C1-C6)烷基(例如,-Me)和(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族基-(例如,-CH₂Ph);

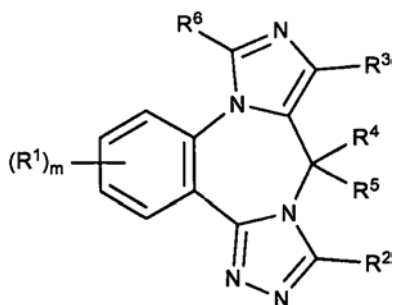
[0392] R³是-C(O)O((C1-C6)烷基)(例如,-COOEt);

[0393] R⁴和R⁵均是-H;且

[0394] R⁶是-H。

[0395] 在另一个方面,本发明提供了式IV的化合物:

[0396]

**IV,**

[0397] 或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合,其中:

[0398] m是0、1或2,且当m是1或2时,R¹至少一次出现时是-O((C1-C6)烷基)(诸如-OMe);

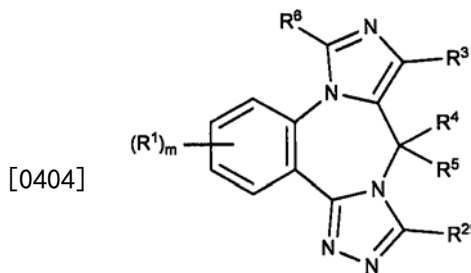
[0399] R²是OR⁸,其中R⁸是被0-3个卤素(诸如-F)取代的(C6-C10)-芳基(诸如苯基);

[0400] R³是-C(O)O((C1-C6)烷基)(例如,-COOEt);

[0401] R⁴和R⁵均是-H;且

[0402] R⁶是-H。

[0403] 在另一个方面,本发明提供了式IV的化合物:



IV,

[0405] 或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合,其中:

[0406] m是0-3;

[0407] 当m是1或2时,R¹至少一次出现时是-卤素或-0((C1-C6)烷基);

[0408] R¹各自独立地选自:卤素、-H、-(C1-C6)烷基、-OH、-O((C1-C6)烷基)、-NO₂、-CN、-CF₃、-OCF₃,其中R¹独立地被0-5个R'取代;

[0409] R²选自-OR⁸、-SR⁸、-(CH₂)ₙOR⁸、-(CH₂)ₙO(CH₂)ₙR⁸、-(CH₂)ₚR⁸和-(CH₂)ₙN(R'')R¹⁰,其中n是选自0-4的整数;p是选自2-4的整数;R⁸各自独立地是-(C1-C6)烷基、-(C3-C10)-环烷基、(C6-C10)-芳基或5-至10-元的杂芳基,其中R⁸每次出现时独立地被0-5个R'取代;R¹⁰各自独立地是-(C3-C10)-环烷基、3-至10-元的杂环基、-(C6-C10)-芳基或5-至10-元的杂芳基,其中R¹⁰每次出现时独立地被0-5个R'取代;且其中R²独立地被0-5个R'取代;

[0410] R³选自:-H、-CN、卤素、-(C1-C6)烷基、-SO₂((C1-C6)烷基)、-C(O)N((C1-C6)烷基)

基)₂、-C(O)((C1-C6)烷基)、-C(O)O((C1-C6)烷基)和

或

,

其中R⁹选自-Me、-Et、异丙基、-CF₃、-OMe、-OEt、-O-异丙基、-CH₂NMe₂和环丙基;且其中R³独立地被0-5个R'取代;

[0411] R⁴和R⁵各自独立地选自-H、卤素和-(C1-C6)烷基;

[0412] R⁶选自-H和-(C1-C6)烷基;且

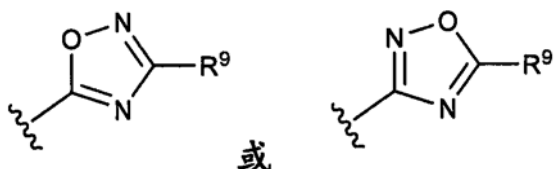
[0413] R'和R''如本文所定义。

[0414] 在式IV的化合物的一些实施方案中:

[0415] m是0、1或2;

[0416] R²是-OR⁸、-(CH₂)ₙOR⁸、-(CH₂)ₙO(CH₂)ₙR⁸,其中n是1,且其中R⁸是-(C1-C6)烷基、(C6-C10)-芳基或5-至10-元的杂芳基,其中R⁸独立地被0-3个R'取代;

[0417] R³是卤素、-H、-CN、-(C1-C6)烷基、-C(O)((C1-C6)烷基)、-C(O)O((C1-C6)烷基)、



其中所述烷基独立地被0-3个R'取代;R⁹选自-

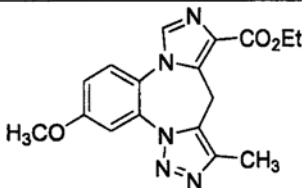
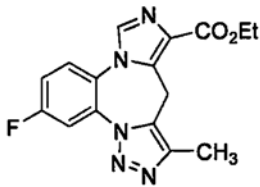
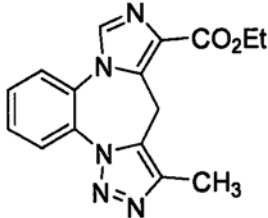
Me、-Et、异丙基和-CF₃;

[0418] R⁴和R⁵均是-H;

[0419] R⁶是-H;且

[0420] R' 如文本所定义。

[0421] 本申请特别化合物的实例包括：

化合物	结构
1	
2	
3	

[0422]

化合物	结构
4	
5	
6	
7	
8	
9	

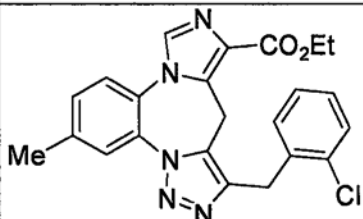
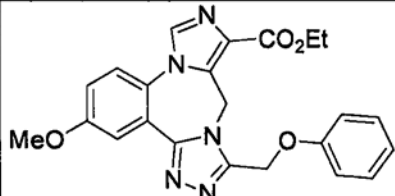
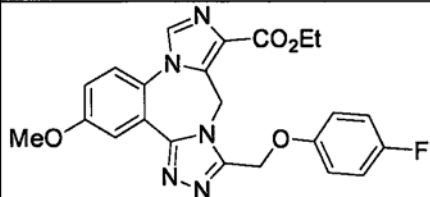
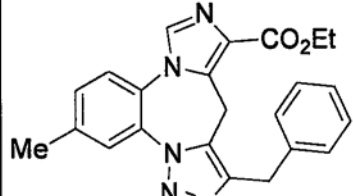
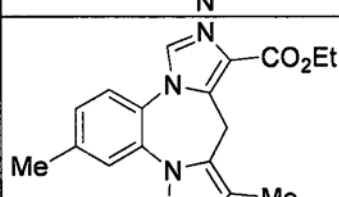
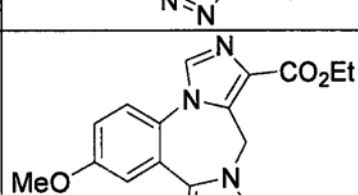
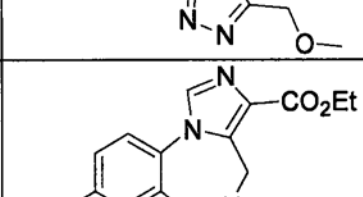
[0423]

化合物	结构
10	
11	
12	
44	
45	
46	

[0424]

化合物	结构
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	

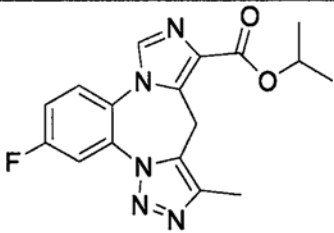
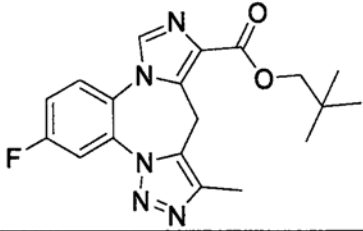
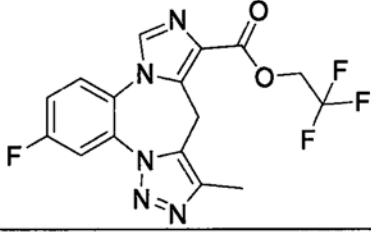
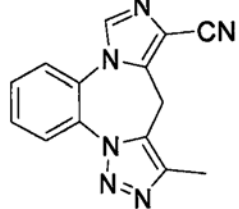
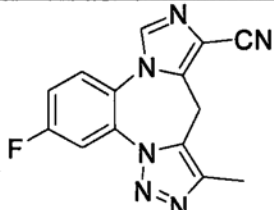
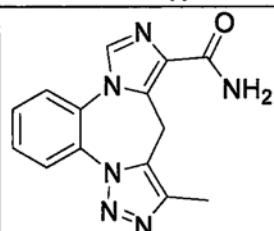
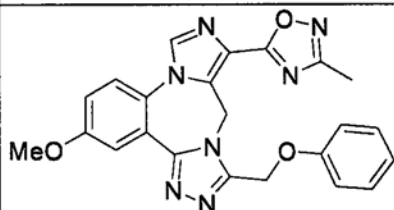
[0425]

化合物	结构
54	
55	
56	
101	
102	
103	
104	

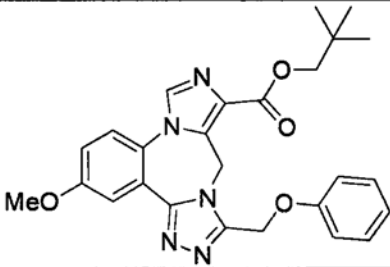
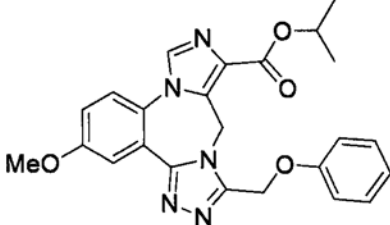
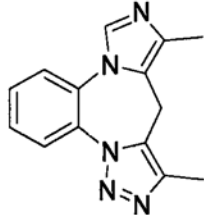
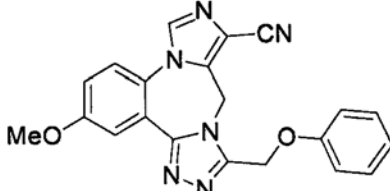
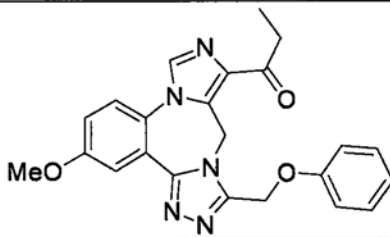
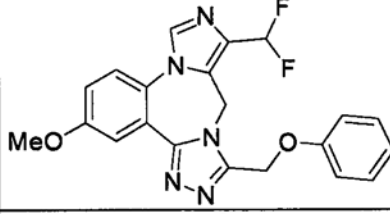
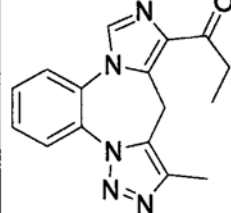
[0426]

化合物	结构
105	
106	
107	
108	
109	
110	
111	

[0427]

化合物	结构
112	
113	
114	
115	
116	
117	
118	

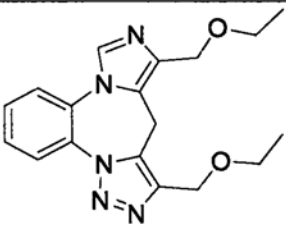
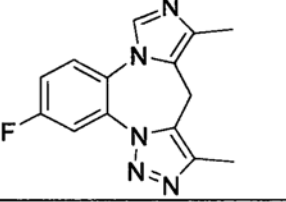
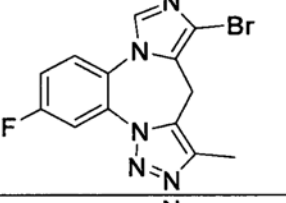
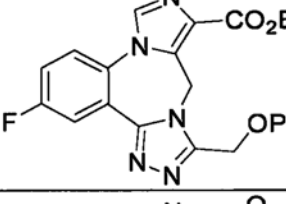
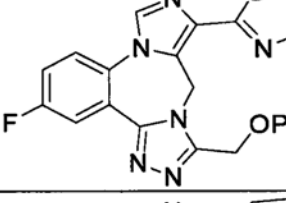
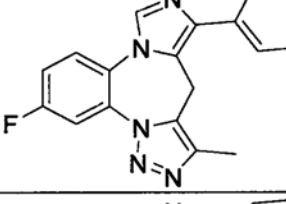
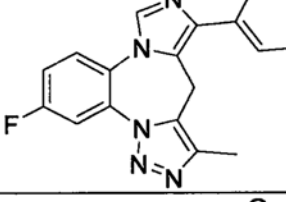
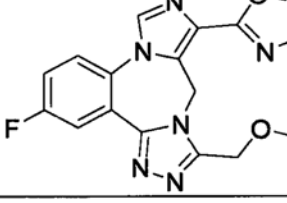
[0428]

化合物	结构
119	
120	
121	
122	
123	
124	
125	

[0429]

化合物	结构
126	
127	
128	
129	
130	
131	
132	
133	

[0430]

化合物	结构
134	
135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	

[0431]

化合物	结构
142	
143	
144	
145	
146	
147	
148	

[0432]

化合物	结构
149	
150	
151	
152	
153	
154	
155	

[0433]

化合物	结构
156	
157	
158	
159	
160	
161	
162	
163	

[0434]

化合物	结构
164	
165	
166	
167	
168	
169	
170	
171	

[0435]

化合物	结构
172	
173	
174	
175	
176	
177	
178	

[0436]

化合物	结构
[0437] 179	

[0438] 及它们的适于药用的盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或 其组合。

[0439] 本发明还包括如上文所述的 R^1 、 R^2 和 R^3 的多种组合。这些组合由 此可以与本文所述的任意或所有的其他变量值合并。例如, R^1 可以是 $-OR$ 或卤素; ; R^2 可以是 $(C1-C4)$ -烷基-、 $-OR^8$ 、 $-(CH_2)_nOR^8$ 、或 $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$; 且 R^3 任选地是 $-C(O)OR$ 或 $-C(O)N(R)_2$ 。在另一个实例中, R^1 是 $-OR$ 或卤素; R^2 是 $(C1-C4)$ -烷基-、 $-OR^8$ 、 $-(CH_2)_nOR^8$ 、或 $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$; 和 R^3 是

5-或6-元的杂芳基, 诸如

或

对每一个以上实例, 化

合物可以具有 本文所述基团的特定值。

[0440] 除非另有指示, 否则本文描述的任意实施方案还意欲表示化合物的 未标记的形式和同位素标记的形式。同位素标记的化合物具有本文给出 的通式表示的结构, 除去一个或多个原子被具有选择的原子量或质量数 的原子替代。可以掺入本发明化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素, 分别为诸如 2H 、 3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I 。本发明包括各种同位素标记的本文所定 义的化合物, 例如其中存在放射性同位素诸如 3H 、 ^{13}C 和 ^{14}C 的那些。这种同位素标记的化合物用于代谢研究 (优选使用 ^{14}C)、反应动力学研究 (例如使用 2H 或 3H)、检测或成像技术, 例如正电子发射断层成像术 (PET) 或单光子发射计算机断层成像术 (SPECT), 包括药物或底物组织分布测 定或患者的放射性治疗。特别地, 对PET或SPECT研究而言特别优选 ^{18}F 或标记的化合物。一般可以通过实施下述方案或实施例和制备中所 公开的方法, 用易于得到的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂 制备本发明同位素标记的化合物及其前体药物。

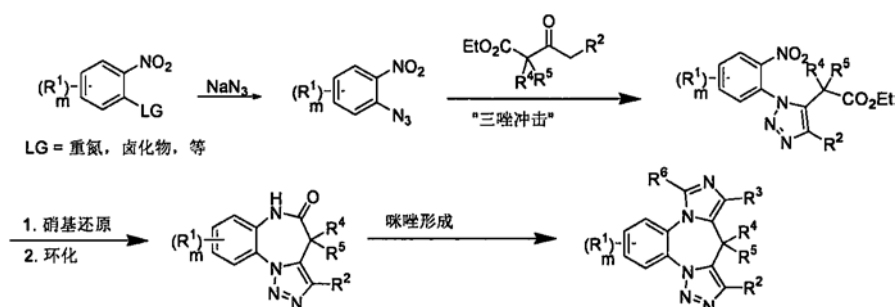
[0441] 本文所述的任意各实施方案可以分别定义式I、II、III或IV或可 以合并成本发明的优选实施方案。

[0442] 通用合成方法

[0443] 概括而言, 可通过本领域技术人员已知的方法制备本发明的化 合物。如下方案1-10提供了制备式I-IV的化合物的通用合成途径。其他 对本领域技术人员显而易见的等效方案可以用于合成下列通用方案所 示例的分子的不同部分。

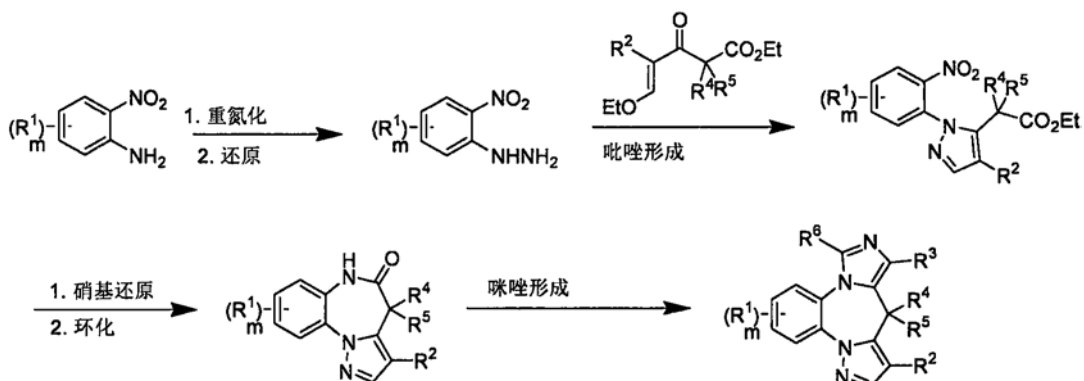
[0444] 方案1. 式I的化合物 (其中X、Y、Z、V和W形成1,2,3-三唑环) 或式II的化合物的通用合成。

[0445]



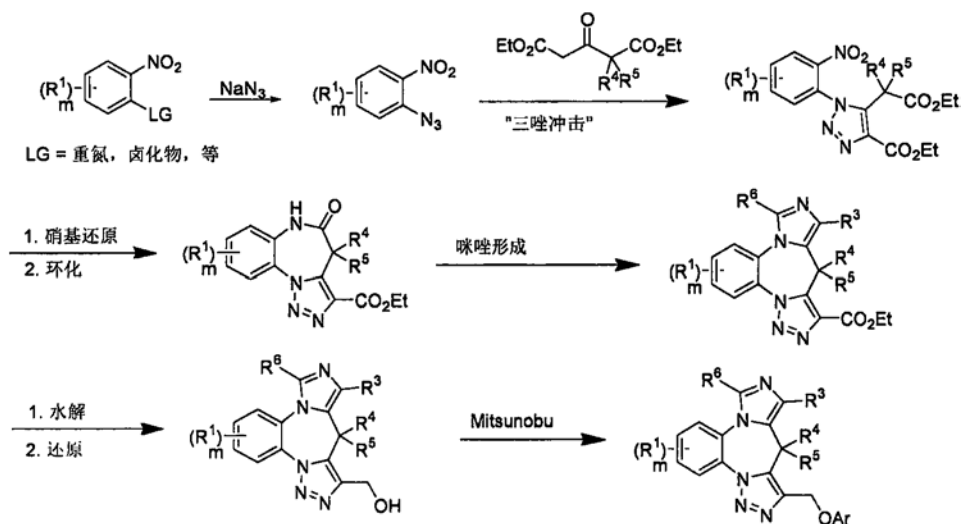
[0446] 方案2. 其中X、Y、Z、V和W形成吡唑环的式I或III的化合物的通用合成。

[0447]

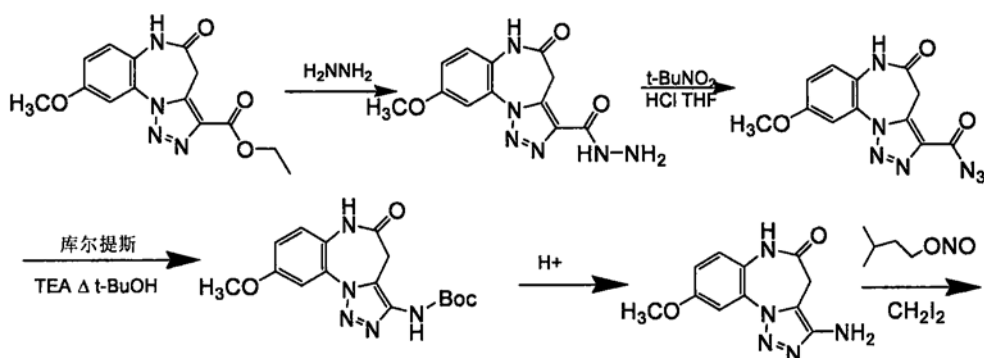


[0448] 方案3. 式I的化合物 (其中X、Y、Z、V和W形成苯氧基-取代的 1,2,3-三唑环) 或式II的化合物的通用合成。

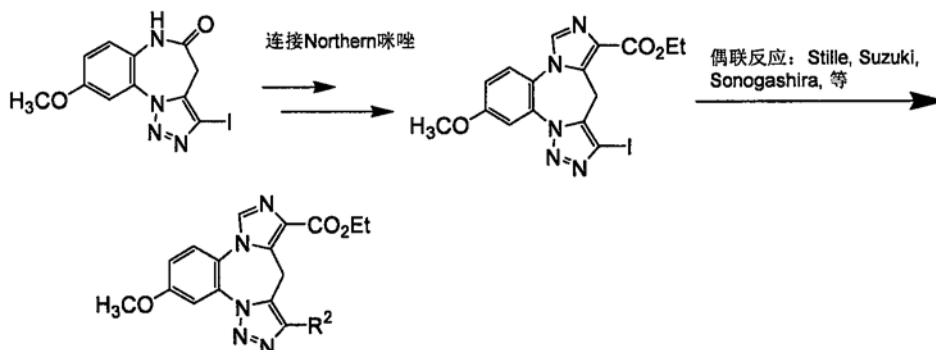
[0449]



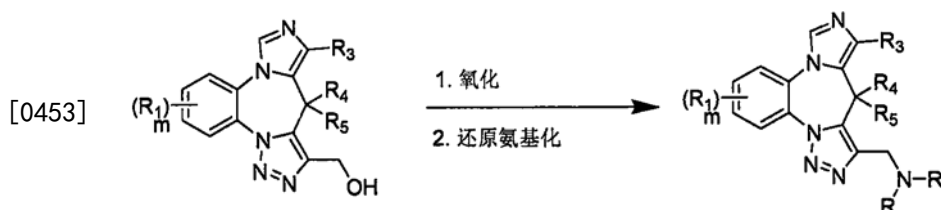
[0450] 方案4. 式I或II的化合物的通用合成, 其允许在由X、Y、Z、V 和W形成的三唑并-环上进行发散性官能团化。



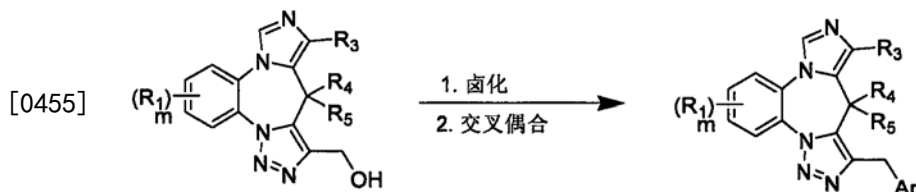
[0451]



[0452] 方案5. 式I的化合物 (其中X、Y、Z、V和W形成氨基甲基-取代 的1,2,3-三唑环) 或式II的化合物的通用合成。

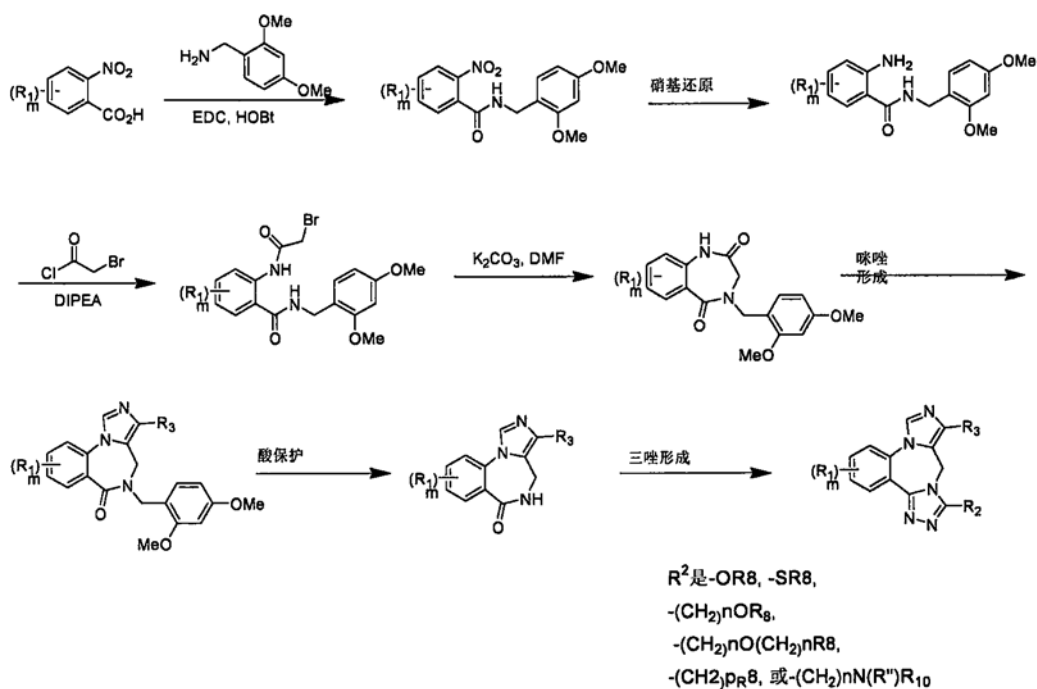


[0454] 方案6. 式I的化合物 (其中X、Y、Z、V和W形成芳烷基-取代的 或杂芳烷基取代的1,2,3-三唑环) 或式II的化合物的通用合成。



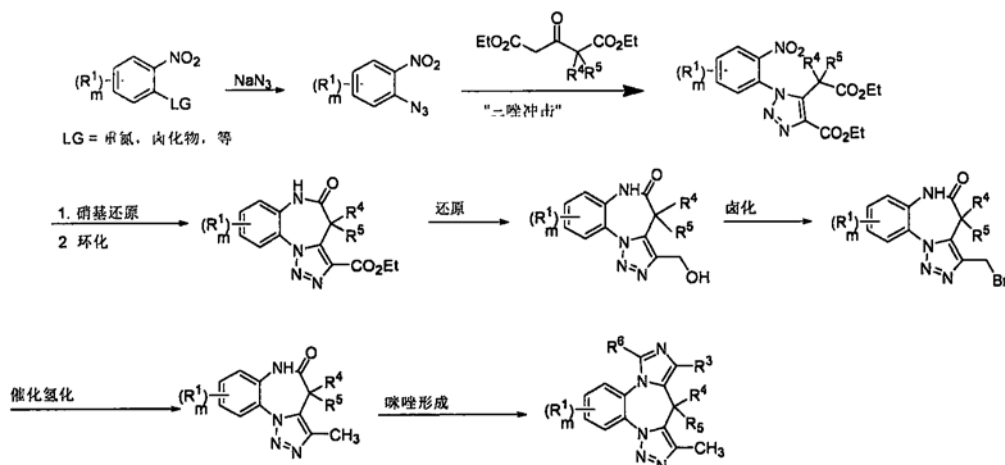
[0456] 方案7. 其中X、Y、Z、V和W形成被取代的1,2,4-三唑环的式I 或IV的化合物的通用合成。

[0457]



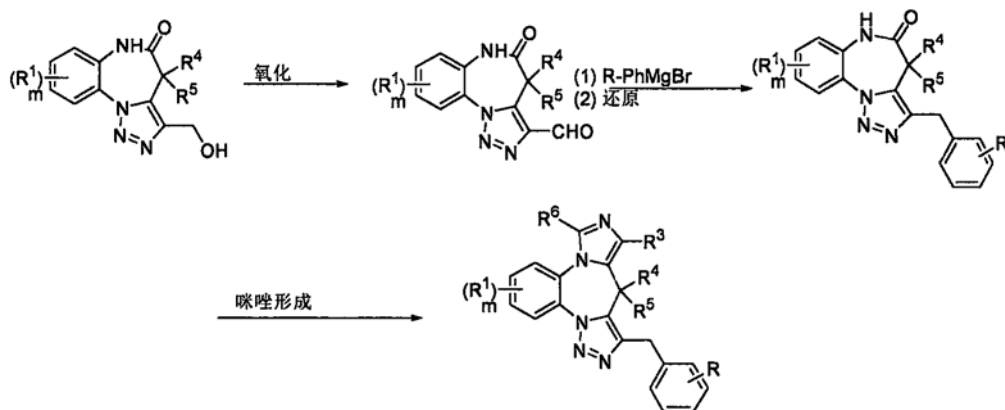
[0458] 方案8. 式I的化合物 (其中X、Y、Z、V和W形成甲基-取代的1、2、3-三唑环) 或式II的化合物的通用合成。

[0459]



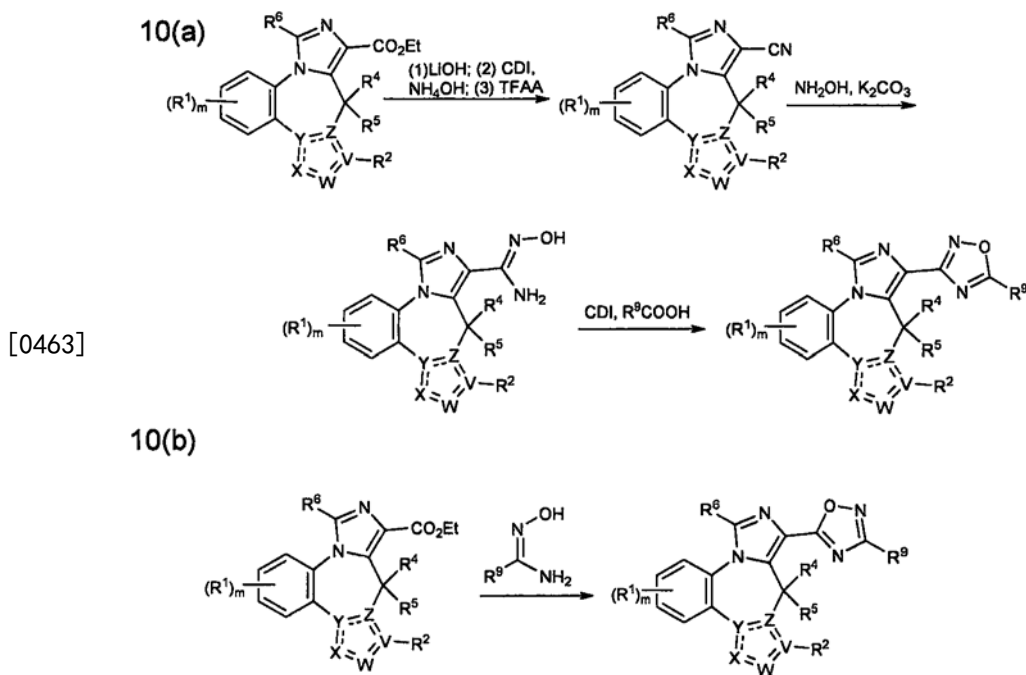
[0460] 方案9. 式I的化合物 (其中X、Y、Z、V和W形成苄基-取代的1,2,3-三唑环) 或式II的化合物的通用合成。

[0461]



[0462] 方案10. 式I、II或IV化合物的通用合成, 其中X、Y、Z、V和 W形成被取代的三唑环,

诸如1,2,3-三唑环或1,2,4-三唑环,且上面的咪唑被如10(a)和10(b)中所示的1,2,4-噁二唑环取代。



[0464] 正如本领域技术人员认同的,可以通过改变化学试剂或合成途径制备具有不同于上文所述那些的变量的式I-IV的化合物。

[0465] 药物组合物和施用模式

[0466] 本发明提供了药物组合物,其包含可药用载体和式I-IV的化合物或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或其组合。

[0467] 可使用这样的试剂使含氮基团季铵化,例如低级烷基卤,例如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物;二烷基硫酸盐,例如二甲基、二乙基、二丁基和二戊基的硫酸盐;长链卤化物,例如癸基、肉豆蔻基和硬脂酰基的氯化物、溴化物和碘化物;芳烷基卤,例如苄基和苯乙基的溴化物等。由此得到水或油溶性的或可分散的产物。

[0468] 应当理解用于本发明的组合物中的化合物和活性剂在外周施用时应当容易穿过血脑屏障。然而,不能穿过血脑屏障的化合物仍可以有效地直接施用至中枢神经系统中,例如通过脑室内(intraventricular)或其他神经-相容的途径。

[0469] 在本发明的一些实施方案中,含 $\alpha 5$ 的GABA_A R正向变构调节剂可与可药用载体一起配制。可以用于这些组合物的可药用的载体包括、但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白例如人血清白蛋白、缓冲物质例如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯类、蜡类、聚乙烯-聚丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。在其他实施方案中,没有使用载体。例如,含 $\alpha 5$ 的GABA_A R激动剂(例如,含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体正向变构调节剂)可以单独施用或作为药物制剂(治疗组合物)的组分施用。可以为用于人体药物的任意便利的方式施用而配制含 $\alpha 5$ 的GABA_A R激动剂(例如,含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体正向变构调节剂)。

[0470] 在一些实施方案中,本发明的治疗方法包括局部、全身或局部地施用化合物或活

性剂的组合物。例如,可以配制通过如下方式施用的本发明化合物或活性剂的治疗组合物,例如注射(例如静脉内、皮下或肌内)、吸入或吹入(通过口服或鼻)或口服、口含、舌下、透皮、鼻部或胃肠外施用。可以将本文所述的化合物或活性剂的组合物配制成植入物或装置的组成部分或为缓释或延长释放配制。当通过胃肠外施用,用于本发明的化合物或活性剂的治疗组合物优选是无热原的生理学可接受的形式。技术和制剂一般可以在 Remington's Pharmaceutical Sciences, Meade Publishing Co., Easton, PA 中找到。

[0471] 在某些实施方案中,适用于胃肠外施用的药物组合物可包含含有 $\alpha 5$ 的GABA_A R正向变构调节剂和与其组合的一种或多种可药用的无菌等渗水溶液或非水溶液、分散液、混悬液或乳剂或在即将使用前可被重构为无菌注射液或分散液的无菌粉末,其可以包含抗氧化剂、缓冲剂、制菌剂、使制剂与指定接受者血液等渗的溶质或助悬剂或增稠剂。可以用于本发明药物组合物的适合的水和非水载体的实例包括水、乙醇、多元醇类(例如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其适合的混合物,例如橄榄油和可注射有机酯类,例如油酸乙酯。例如,可以通过使用包衣材料例如卵磷脂、通过维持分散体的所需粒度和通过使用表面活性剂维持适合的流动性。

[0472] 包含含有 $\alpha 5$ 的GABA_A R正向变构调节剂的组合物还可以包含助剂,诸如防腐剂、湿润剂、乳化剂和分散剂。可以通过包含各种抗菌剂和抗真菌剂例如对羟基苯甲酸酯、三氯叔丁醇、苯酚、山梨酸等确保预防微生物的作用。还可能期望包括等渗剂,例如糖类、氯化钠等进入组合物。此外,可以通过包含延迟吸收的试剂例如单硬脂酸铝和明胶达到可注射药物剂型的延长吸收。

[0473] 在本发明的某些实施方案中,可以口服施用包含含有 $\alpha 5$ 的GABA_A R正向变构调节剂组合物,例如胶囊、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂(使用矫味基料,通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)、粉末、颗粒或在水或非水液体中的溶液或混悬液或为水包油型或油包水型乳剂或为酞剂或糖浆剂或软锭剂(使用惰性基质,例如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶)等的形式,它们各自包含预定量的含 $\alpha 5$ 的GABA_A R正向变构调节剂作为活性成分。

[0474] 在用于口服施用的固体剂型(胶囊、片剂、丸剂、糖锭剂、粉末、颗粒等)中,可以将包含含有 $\alpha 5$ 的GABA_A R正向变构调节剂的一种或多种组合物与一种或多种可药用的载体诸如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或任意如下成分混合:(1)填充剂或增充剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸;(2)粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3)保湿剂,例如甘油;(4)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、一些硅酸盐和碳酸钠;(5)溶解阻滞剂,例如石蜡;(6)吸收促进剂,例如季铵类化合物;(7)湿润剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;(8)吸收剂,例如高岭土和皂粘土;(9)润滑剂,例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠及其混合物;和(10)着色剂。在胶囊、片剂和丸剂的情况中,所述药物组合物还可以包含缓冲剂。相似类型的固体组合物还可以用作使用乳糖(lactose或milk sugars)和高分子量聚乙二醇等作为赋形剂的软胶囊和硬胶囊中的填充剂。

[0475] 用于口服施用的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳、溶液、混悬液、糖浆剂和酞剂。除包含 $\alpha 5$ 的GABA_A R正向变构调节剂外,液体剂型还可以包含本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂,例如乙醇(乙醇)、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚油、橄

榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇脂肪酸酯类及其混合物。除惰性稀释剂外,口服组合物还可以包括助剂,例如湿润剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、矫味剂、着色剂、香味剂和防腐剂。

[0476] 除活性化合物外,混悬液还可以包含助悬剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和山梨坦酯类、微晶纤维素、偏氢氧化铝、皂粘土、琼脂和黄蓍胶及其混合物。

[0477] 如本文所述,化合物、活性剂及其组合物可以以缓释、控释或延长释放形式施用。本文所用的术语“延长释放”广泛被制药科学领域认可且本文所用的是指活性化合物或活性剂在延长时间内从剂型中控释入环境(自始至终或过程中),例如大于或等于1小时。延长释放剂型将在延长时间内以基本上恒定速率释放药物或在延长时间内以递增的方式释放基本上恒定量的药物。本文所用的术语“延长释放”包括术语“控释”、“延长释放”、“持续释放”、“延释”或“缓释”,因为这些术语在制药科学中使用。在一些实施方案中,延长释放剂型以贴剂或泵的形式施用。

[0478] 本领域技术人员例如临床医师易于能够确定使用本发明组合物的含 $\alpha 5$ 的GABA_A R正向变构调节剂在治疗受试者中的所需量。应理解,剂量方案针对个体确定,要考虑到例如各种因素,即改变含 $\alpha 5$ 的GABA_A R正向变构调节剂的作用、疾病的严重性或阶段、施用途径和唯一针对个体的特征,例如年龄、体重、大小和认知损害程度。

[0479] 本领域众所周知,对体表面积校准是推断种类之间剂量的适合的方法。为了根据用于治疗大鼠中年龄依赖性认知损害计算人体等效剂量(HED),可以使用公式 $HED(mg/kg) = \text{大鼠剂量}(mg/kg) \times 0.16$ (参见 Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, 2002年12月, Center for Biologics Evaluation and Research)。例如使用该公式,大鼠中的10mg/kg剂量与人体中的1.6mg/kg剂量等效。这种转化基于更一般性的公式 $HED = \text{以mg/kg计的动物剂量} \times (\text{以kg计的动物体重} / \text{以kg计的人体重})^{0.33}$ 。

[0480] 在本发明的一些实施方案中,含 $\alpha 5$ 的GABA_A R正向变构调节剂的剂量在0.0001-100mg/kg/天(指定70kg典型人体受试者是0.007-7000mg/天)。

[0481] 在本发明的一些实施方案中,施用间隔是每隔12或24小时1次。还可以使用以较低频度间隔施用例如每隔6小时1次。

[0482] 如果通过植入物、装置或缓释或延长释放制剂给药,则可以将含 $\alpha 5$ 的GABA_A R正向变构调节剂根据必要性在患者寿命的自始至终定期施用一次或多次。还可以使用对临床应用而言处于这些剂量间隔中间或短于它们的其他给药间隔并且可以由本领域技术人员按照本发明的方法确定。

[0483] 本领域技术人员可以通过常规实验确定期望的给药时间。例如,可以将含 $\alpha 5$ 的GABA_A R正向变构调节剂施用1-4周、1-3个月、3-6个月、6-12个月、1-2年或以上直到患者寿命的时间期限。

[0484] 除含 $\alpha 5$ 的GABA_A R正向变构调节剂外,本发明的组合物和方法还包括其他有用的活性剂。这些其他治疗有用的活性剂可以与本发明含 $\alpha 5$ 的GABA_A R正向变构调节剂一起在单一制剂中同时施用或与之依次施用。

[0485] 本领域技术人员可以理解,当适合于所致力应用时,可以修改和修饰本文所述的组合物,且本文所述的组合物和方法可以用于其他适合的应用。例如,本申请的组合物

还可包含第二种治疗剂。所述其他添加 和改变不脱离其范围。

[0486] 具有抗精神病药的药物组合物

[0487] 本申请的化合物或组合物可用于在具有精神分裂症或双相性精神 障碍(例如,躁狂症)或处于其风险中的受试者的与精神分裂症或双相性 精神障碍有关的认知损害的治疗中与抗精神病药组合。可用于本发明的 方法和组合物的抗精神病药或其可药用盐、水合物、溶剂化物或多晶型 物包括典型的和非典型的抗精神病药。在一些实施方案中,本发明的化 合物或组合物可用于治疗一种或多种与精神分裂症相关的阳性的和/或 阴性的症状以及认知损害。在一些实施方案中,本发明的化合物和组合 物可用于治疗一种或多种症状,以及与双相性精神障碍(特别是躁狂症) 相关的认知损害。在本发明的一些实施方案中,本发明的化合物和组合 物在所述受试者中预防或延缓精神分裂症或双相性精神障碍 (特别是躁 狂症)的认知损害的发展。

[0488] 在一些实施方案中,适用于本发明的抗精神病药选自非典型的抗精 神病药。所述非典型的抗精神病药包括但不限于例如美国专利 4,734,416;5,006,528;4,145,434;5,763,476;3,539,573;5,229,382; 5,532,372;4,879,288;4,804,663;4,710,500;4,831,031;和5,312,925 和欧洲专利EP402644和EP368388中描述的那些及其可药用盐、水合 物、溶剂化物和多晶型物。

[0489] 在一些实施方案中,适用于本发明的非典型的抗精神病药包括但不 限于阿立哌唑、阿塞那平、氯氮平、伊潘立酮、奥氮平、鲁拉西酮、帕 潘立酮、喹噻平、维思通和齐拉西酮及其可药用盐、水合物、溶剂化物 和多晶型物。在一些实施方案中,适用于本文的抗精神病药选自阿立哌 唑(Bristol-Myers Squibb)、奥氮平(Lilly)和齐拉西酮(Pfizer)及其可药 用 盐、水合物、溶剂化物和多晶型物。

[0490] 在一些实施方案中、适用于本发明的抗精神病药为典型的抗精神病 药、其包括但不 限于乙酰丙嗪、苯哌利多、溴西洋、溴哌利多、氯丙嗪、氯普噻吨、氯噻平、氟美马嗪、地西 泮、地西拉嗪、氟哌利多、氟哌噻 吨、氟奋乃静、氟司必林、氟哌啶醇、辛胺醇、异丙碘铵、左 美丙嗪、左舒必利、洛沙平、美哌隆、美索达嗪、吗茛酮、奥昔哌汀、甲羟哌啶 苯并噻庚、五 氟利多、培拉嗪、哌氟嗪、奋乃静、匹莫齐特、匹泮哌隆、哌泊噻嗪、丙氯拉嗪、丙嗪、异丙嗪、 丙硫喷地、吡哆素、舒必利、舒 托必利、舒托必利、硫丙拉嗪、硫利达嗪、硫必利、替沃噻吨、 三氟拉 嗪、三氟丙嗪、苯海索、和珠氯噻醇及其可药用盐、水合物、溶剂化物 和多晶型物。

[0491] 在本发明的一些实施方案中,抗精神病药或其可药用盐、水合物、溶剂化物或多 晶型物可选自以下化合物:多巴胺能药(诸如多巴胺D1受 体拮抗剂或激动剂、多巴胺D2受 体拮抗剂或部分激动剂、多巴胺D3受 体拮抗剂或部分激动剂、多巴胺D4受体拮抗剂)、谷氨 酸能药、N-甲基 -D-天冬氨酸(NMDA)受体正向变构调节剂、甘氨酸再摄取抑制剂、谷氨 酸 再摄取抑制剂、亲代谢性谷氨酸盐受体(mGluRs)激动剂或正向变构调 节剂(PAMs)(例如, mGluR2/3激动剂或PAMs)、谷氨酸受体glur5正 向变构调节剂(PAMs)、M1蕈毒碱乙酰胆碱受 体(mAChR)正向变构调 节剂(PAMs)、组胺H3受体拮抗剂、 α -氨基-3-羟基-5-甲基异噻唑-4- 丙 酸(AMPA)/红藻氨酸盐受体拮抗剂、安帕金(CX-516)、谷胱甘肽前体、去甲肾上腺素能 药(诸如 α -2肾上腺素能受体激动剂或拮抗剂和儿茶酚 -O-转甲基酶(COMT)抑制剂)、5-羟 色胺受体调节剂(诸如5-HT_{2A}受体拮 抗剂、5-HT_{1A}受体部分激动剂、5-HT_{2C}激动剂和5-HT₆拮 抗剂、5-羟 色胺2C激动剂)、胆碱能药(诸如 α -7烟碱受体激动剂或PAMs、 α 4- β 2 烟碱受体激

动剂、烟碱受体变构调节剂和乙酰胆碱酯酶抑制剂、毒蕈碱受体激动剂和拮抗剂)、大麻素 CB1拮抗剂、神经激肽3拮抗剂、神经降压肽激动剂、单胺氧化酶(MAO)B抑制剂、PDE10抑制剂、神经元型一氧化氮合酶(nNOS)抑制剂、神经递质药和神经营养因子。

[0492] 在一些实施方案中,将如本文所述的含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体正向变构调节剂和如本文所述的抗精神病药或它们的可药用盐、水合物、溶剂化物或多晶型物同时或依次或在单一制剂中或在包装在一起的分离的制剂中施用。在其他的实施方案中,将含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体正向变构调节剂和抗精神病药或它们的可药用盐、水合物、溶剂化物或多晶型物通过不同途径施用。如本文所用的“组合”包括通过这些制剂或施用途径中的任一种来施用。

[0493] 具有美金刚的药物组合物

[0494] 本申请的化合物或组合物可用于在与中枢神经系统(CNS)障碍相关的认知损害的治疗中(在需要其或处于其风险中的受试者中)与美金刚或其衍生物或类似物组合,所述受试者其非限制性地包括具有与年龄相关的认知损害、轻度认知损害(MCI)、遗忘性MCI、与年龄相关的记忆损害(AAMI)、与年龄相关的认知减退(ARCD)、痴呆、阿尔茨海默病(AD)、前驱AD、创伤后应激障碍(PTSD)、精神分裂症或双相性精神障碍、肌萎缩侧索硬化(ALS)和与癌症治疗相关的认知损害的或处于其风险中的受试者。

[0495] 美金刚,化学上也称为3,5-二甲基金刚烷-1-胺或3,5-二甲基三环[3.3.1.1^{3,7}]硅烷-1-胺,是非竞争性N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂,具有中等的亲和力。美金刚的专有名称包括:**Axura®**和**Akatinol®**(Merz),**Namenda®**(Forest Laboratories),**Ebixa®**和**Abixa®**(Lundbeck)和**Memox®**(Unipharm)。美金刚目前在美国和世界上超过42个国家有售。其在美国被批准用于治疗中度至重度阿尔茨海默病(AD),剂量为至多28mg/天。可用于本发明的美金刚和其一些衍生物和类似物公开于美国专利号3,391,142;4,122,193;4,273,774;和5,061,703,所有这些文献由此引入本文作为参考。可用于本发明的其他美金刚衍生物或类似物包括但不限于公开于美国专利申请公开US20040087658、US20050113458、US20060205822、US20090081259、US20090124659和US20100227852;欧洲专利申请公开EP2260839A2;欧洲专利EP1682109B1;和PCT申请公开W02005079779的那些化合物,所有这些文献被引入本文作为参考。本发明中所用的美金刚包括美金刚及其衍生物和类似物,以及其水合物、多晶型物、前药、盐和溶剂化物。本文所用的美金刚还包括包含美金刚或衍生物或类似物或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物或前药的组合物,其中所述组合物任选地还包含至少一种另外的治疗剂(诸如可用于治疗CNS障碍或其相关认知损害的治疗剂)。在一些实施方案中,适用于本发明的所述美金刚组合物包含美金刚和第二个治疗剂,所述第二个治疗剂是多奈哌齐(商品名Aricept)。

[0496] 在本发明的其他实施方案中,将含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体正向变构调节剂和美金刚(或美金刚衍生物/类似物)或它们的可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物或前体药物同时或依次或在单一制剂中或在包装在一起的分离的制剂中施用。在其他的实施方案中,将含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体正向变构调节剂和美金刚(或美金刚衍生物/类似物)或它们的可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物或前体药物通过不同途径施用。如本文所用的“组合”包括通过这些制剂或施用途径中的任一种来施用。

[0497] 具有乙酰胆碱酯酶抑制剂(AChE-I)的药物组合物

[0498] 本申请的化合物或组合物可用于在与中枢神经系统(CNS)障碍相关的认知损害

的治疗中(在需要其或处于其风险中的受试者中)与乙酰胆碱酯酶抑制剂组合,所述受试者其非限制性地包括具有与年龄相关的认知损害、轻度认知损害(MCI)、遗忘性MCI、与年龄相关的记忆损害(AAMI)、与年龄相关的认知减退(ARCD)、痴呆、阿尔茨海默病(AD)、前驱AD、创伤后应激障碍(PTSD)、精神分裂症或双相性精神障碍、肌萎缩侧索硬化(ALS)和与癌症治疗相关的认知损害的或处于其风险中的受试者。

[0499] 本领域普通技术人员已知的AChE-I可能属于以下亚类(i)可逆的非竞争性抑制剂或可逆的竞争性抑制剂,(ii)不可逆的和/或(iii)准可逆的抑制剂。

[0500] 在某些实施方案中,可用于本发明的AChE-Is包括PCT申请W02014039920和W02002032412;EP专利编号468187;481429-A;和美国专利编号4,816,456;4,895,841;5,041,455;5,106,856;5,602,176;6,677,330;7,340,299;7,635,709;8,058,268;8,741,808;和8,853,219中描述的那些,将其全部引入本文作为参考。

[0501] 在某些实施方案中,可依据本发明使用的典型的AChE-Is包括但不限于恩其明、拉多替吉、癸二胺苯酯、二乙氧磷酰硫胆碱(乙磷硫胆碱)、依酚氯铵(滕西隆)、他克林(盐酸他克林)、解磷定(2-PAM)、吡啶斯的明(麦斯提龙)、毒扁豆碱(丝氨酸、Antilirium)、abmenonium(安贝氯铵)、加兰他敏(Reminyl、Razadyne)、雷司替明(艾斯能、SZD-ENA-713)、石杉碱甲、艾考哌齐、新斯的明(Prostigmin、Vagostigmin)、安理申(多奈哌齐、E2020)、山莨菪苦素、单胺吡啶类和它们的衍生物、哌啶和哌嗪衍生物、N-苄基-哌啶衍生物、哌啶基-烷酰基杂环化合物、4-(1-苄基:哌啶基)-取代的稠合喹啉衍生物和环酰胺衍生物。其他的典型的AChE-I包括氨甲酸酯类和有机磷酸酯化合物类诸如美曲膦酯(敌百虫)。苯并氮杂革醇类(Benzazepinols)诸如加兰他敏也是有用的AChE-I。在一些实施方案中,适用于本申请的化合物和组合物组合的AChE-I包括:多奈哌齐(安理申)、加兰他敏(razadyne)或雷司替明(艾斯能)。

[0502] 在本发明的其他实施方案中,将含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体正向变构调节剂和AChE-I或它们的可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物或前体药物同时或依次或在单一制剂中或在包装在一起的分离的制剂中施用。在其他实施方案中,将含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体正向变构调节剂和AChE-I或它们的可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物或前体药物通过不同途径施用。如本文所用的“组合”包括通过这些制剂或施用途径中的任一种来施用。

[0503] 评价认知损害的方法

[0504] 动物模型用作发展和评价与CNS障碍相关的认知损害的治疗的重要资源。在动物模型中表征认知损害的特征通常扩展至人的认知损害。因此,在这类动物模型中的功效期望预测在人中的功效。用于CNS障碍的动物模型中认知损害的程度和用于所述CNS障碍治疗方法的功效可用多种认知试验进行测试并证实。

[0505] 放射臂迷宫(RAM)行为任务是认知测定(具体的是测试空间记忆)的一个实例(Chappell等人,Neuropharmacology 37:481-487,1998)。RAM设备由例如8个等距隔开的臂组成。迷宫臂从中心平台每个面伸出。食槽位于每个臂末端。食物用作奖赏。放置隔断以阻止进入任何臂中。也可提供环绕该设备的很多特别的迷宫线索。在熟习和训练阶段之后,在对照或受试化合物治疗的条件下可在RAM中测试受试者的空间记忆。作为该测试的一部分,在试验之前将受试者用媒介物对照或一系列剂量之一的受试化合物进行预处理。在每个试验开始时,将八臂迷宫的一小组臂隔断。在该试验的最初“信息阶段”期间,允许

受试者在允许进入的未隔断的臂上得到食物。随后在信息阶段和接下来的“保留测试”之间的延迟期(例如,60秒延迟、15分钟延迟,1小时延迟、2小时延迟、6小时延迟、24小时延迟、或更长)将受试者从该迷宫移除,在此期间移除该迷宫上的屏障,因此允许进入所有八个臂。在延迟期之后,在该试验的保留测试阶段期间将受试者放回中心平台上(移除先前隔断臂的屏障)并允许得到剩下的食物奖赏。隔断臂的特性和配置在试验中变化。跟踪受试者在保留测试阶段形成的“错误”数。如果受试者进入已经在试验的延迟部分前从中取回食物的臂,或如果它在延迟期后再探访已经探访过的臂,那么错误就在试验中出现。错误数越少表明空间记忆越好。在各种受试化合物治疗方案下,可将由受试者形成的错误数随后用于比较受试化合物在治疗与CNS障碍相关的认知损害中的功效。

[0506] 可用于评价受试化合物对CNS障碍模型动物的认知损害效果的另一个认知测试是莫里斯水迷宫。水迷宫是环绕着相对于迷宫的一组新奇图案的水池。用于水迷宫的训练方案可基于已显示是海马-依赖性的改良水迷宫任务(de Hoz等人, *Eur. J. Neurosci.*, 22: 745-54, 2005; Steele 和 Morris, *Hippocampus* 9:118-36, 1999)。训练受试者找到隐藏在水池表面下在水中的逃避平台的位置。在训练试验期间,将受试者从该水池周界周围的随机起点放入迷宫(水池)中。起点在每次试验中都有所变化。如果受试者在规定的时间内未找到逃避平台的位置,那么试验者就将受试者引导至并放在平台上以“教导”它们找到平台的位置。在最后一次训练试验后的延迟期之后,不存在逃避平台的保留测试用于评价空间记忆。如通过例如由小鼠做出的在该位置花费的时间或穿过该位置的次数所测量的,受试者对(现在不存在的)逃避平台位置优选的水平表明空间记忆较好,即,认知障碍的治疗。然后可将在不同治疗条件下对逃避平台位置的优选用于比较受试化合物在治疗与CNS障碍相关的认知损害中的功效。

[0507] 有用于评价在人中的认知功能的本领域已知的多种测试,例如但不限于,临床总体印象的变化量表(CIBIC-+量表);简短精神状态检查(MMSE);神经精神调查(NPI);临床痴呆等级量表(CDR);剑桥心理测试自动成套测试(CANTAB);老年医学的桑多临床评价(SCAG), Buschke选择联想测试(Buschke和Fuld, 1974);口头配对相关分测试;逻辑记忆分测试;修订的韦克斯勒记忆量表的视觉复现分测试(WMS-R) (Wechsler, 1997);或Benton视觉保留测试;或MATRICS共有神经心理测验组,其包括工作记忆、加工处理速度、记忆力、语言学习、视觉学习、推理和解决问题和社会认知。参见Folstein等人, *J Psychiatric Res* 12:189-98, (1975); Robbins等人, *Dementia* 5:266-81, (1994); Rey, *L'examen clinique en psychologie*, (1964); Kluger等人, *J Geriatr Psychiatry Neurol* 12: 168-79, (1999); Marquis等人, 2002 以及 Masur等人, 1994。还参见Buchanan, R.W., Keefe, R.S.E., Umbricht, D., Green, M.F., Laughren, T., and Marder, S.R. (2011) The FDA-NIMH-MATRICES guidelines for clinical trial design of cognitive-enhancing drugs: what do we know 5 years later? *Schizophr. Bull.* 37, 1209-1217。在人中认知测试的另一个实例是外显3选项强迫选择任务。在该测试中,向受试者呈现常见物体的彩色照片,该照片由以下3种类型的图像对的混合物组成:类似对、相同对和无关衬托(foils)。类似物体对的第二个称为“诱饵”。这些图像对是完全随机的,并作为系列图像单独呈现。受试者被指示做出关于所看到的物体是否是新的、旧的或类似的判断。对呈现诱饵刺激物的“类似”反应表明受试者记忆提取成功。相比之下,称诱饵刺激物为“旧的”或“新的”则表明正

确的记忆提取未出现。

[0508] 除了评价认知表现外,还可将与年龄相关的认知损害和痴呆的发展 以及与年龄相关的认知损害向痴呆的转化通过评价替代物在受试者脑 中的变化来监测。替代物变化包括但不限于,局部脑容量的变化、穿通 通路退化和通过静息态fMRI (R-fMRI) 和氟脱氧葡萄糖正电子发射断层 摄影术 (FDG-PET) 所见的脑功能变化。局部脑容量适用于监测与年龄相 关的认知损害和痴呆的发展的实例包括海马体积的减少和内嗅皮层的 体积或厚度的减少。这些体积可在受试者中通过例如MRI来测量。Aisen 等人, *Alzheimer's & Dementia* 6: 239-246 (2010)。已经显示穿通通路 退化与年龄和降低的认知功能相关。例如,穿通通路越退化的老年成人 在海马-依赖性记忆测试中倾向于表现越差。可通过超高分辨率弥散张量 成像 (DTI) 监测在受试者中穿通通路退化。Yassa等人, *PNAS* 107: 12687-12691 (2010)。静息态fMRI (R-fMRI) 涉及在静息期间成像脑,并 记录在跨越功能上相关区域的暂时相关的 fMRI信号中大振幅自发的低 频率($<0.1\text{Hz}$)波动。将基于种子 (Seed-based) 的功能连接性、独立成分分 析和/或信号的频域分析用于揭示在脑区之间的功能连接性,具体的是其 连接性随年龄以及认知损害和/或痴呆的程度增加或减少的那些区域。FDG-PET使用FDG的 摄取作为在脑中局部代谢活性的测量值。在例如 后扣带皮层、颞顶皮层和前额叶联络皮层的区域中FDG摄取的减退已 经显示涉及认知减退和痴呆的程度。Aisen等人, *Alzheimer's & Dementia* 6:239-246 (2010), Herholz等人, *NeuroImage* 17:302-316 (2002)。

[0509] 与年龄相关的认知损害

[0510] 本发明提供了使用含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体正向变构调节剂(即,本发 明化合物)、诸如选自如本文所述的化合物或其可药用盐、水合物、溶剂 化物、多晶型物、异构体或组合中的一项,治疗与年龄相关的认知损害 或其风险的方法和组合物。在某些实施方案中,治疗包括预防或减缓与 年龄相关的认知损害的发展。在某些实施方案中,治疗包括减轻、改善 或减缓与年龄相关的认知损害相关的一种或多种症状的发展。在某些实 施方案中,与年龄相关的认知损害的治疗包括减缓与年龄相关的认知损 害(包括但不限于MCI、ARCD和AAMI) 转化为痴呆(例如,AD)。该方 法和组合物可在临床应用中用于人患者以治疗在例如MCI、ARCD 和 AAMI的病症中的与年龄相关的认知损害或用于处于患有所述疾病风 险中的患者。如本文所述的用于所述方法的组合物的剂量和剂量间隔, 在那些应用中是安全的和有效的。在本发明的一些实施方案中,提供了 在患有与年龄相关的认知损害的受试者中预防或改善 认知功能的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本发明化合物或其可药 用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合的步骤。

[0511] 在一些实施方案中,待通过本发明的方法和组合物治疗的受试者显 示与年龄相关的认知损害或处于患有这类认知损害的风险中。在一些实 施方案中,所述与年龄相关的认知损害包括但不限于与年龄相关的记忆 损害(AAMI)、轻度认知损害(MCI) 和与年龄相关的认知减退(ARCD)。

[0512] 动物模型用作发展和评价这类与年龄相关的认知损害的治疗的重 要资源。在动物模型中表征与年龄相关的认知损害的特征通常扩展至人 中的与年龄相关的认知损害。因此,期望用在这类动物模型中的功效来 预测在人中的功效。

[0513] 与年龄相关的认知损害的多种动物模型为本领域已知。例如,大量 的行为特征已 鉴定了在远交系老龄Long-Evans大鼠中认知损害的自然 发生形式(Charles River

Laboratories;Gallagher等人,Behav.Neurosci. 107:618-626,(1993))。在用莫里斯水迷宫(MWM)进行的行为评价中,大鼠学习并记忆由该迷宫周围的空间线索配置引导的逃避平台的位置。使用动物在搜寻所述逃避平台的位置中空间偏好的测量值,在探查试验中测试表现的认知基础。在该研究群体中老龄大鼠游至可见的平台并无困难,但是当将该平台伪装,需要利用空间信息时,就检测到了年龄依赖性损害。在远交Long-Evans系中的个别老龄大鼠的表现有很大不同。例如,部分那些大鼠与年轻成年大鼠有同样表现。但是,约40-50%超出了年轻大鼠表现的范围。在老龄大鼠中的这种可变性反映了可靠的个体差异。因此,在老龄群体中一些动物是认知受损的,并称为老龄受损(AI),而其它动物是未受损的,并称为老龄未受损(AU)。参见,例如,Colombo等人,Proc.Natl.Acad.Sci.94:14195-14199,(1997);Gallagher和Burwell,Neurobiol.Aging 10:691-708,(1989);Gallagher等人,Behav.Neurosci.107:618-626,(1993);Rapp和Gallagher,Proc.Natl.Acad.Sci.93:9926-9930,(1996);Nicolle等人,Neuroscience 74:741-756,(1996);Nicolle等人,J.Neurosci.19:9604-9610,(1999);国际专利公开文本W02007/019312和国际专利公开文本W02004/048551。与年龄相关的认知损害的这类动物模型可用于测试本发明的方法和组合物在治疗与年龄相关的认知损害中的有效性。

[0514] 本发明的方法和组合物在治疗与年龄相关的认知损害中的功效可使用多种认知测试,包括如上所讨论的莫里斯水迷宫和放射臂迷宫进行评价。

[0515] 痴呆

[0516] 本发明还提供了使用含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体正向变构调节剂、诸如选自如本文所述的化合物或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合中的一项,治疗痴呆的方法和组合物。在某些实施方案中,治疗包括预防或减缓痴呆的发展。在某些实施方案中,治疗包括减轻、改善或减缓与痴呆相关的一种或多种症状的发展。在某些实施方案中,待治疗的症状是认知损害。在本发明的一些实施方案中,提供了在患有痴呆的受试者中预防或改善认知功能的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本发明化合物或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合的步骤。在某些实施方案中,所述痴呆是阿尔茨海默病(AD)、血管性痴呆、路易体痴呆或额颞叶痴呆。该方法和组合物可在临床应用中用于人患者以治疗痴呆。如本文所述的用于所述方法的组合物剂量和剂量间隔,在那些应用中是安全的和有效的。

[0517] 动物模型用作发展和评价痴呆的治疗的重要资源。在动物模型中表征痴呆的特征通常扩展至人中的痴呆。因此,在这类动物模型中的功效期望预测在人中的功效。痴呆的各种动物模型为本领域已知,例如PDAPP、Tg2576、APP23、TgCRND8、J20、hPS2 Tg和APP+PS1转基因小鼠。Sankaranarayanan,Curr.Top.Medicinal Chem.6:609-627,2006;Kobayashi等人,Genes Brain Behav.4:173-196.2005;Ashe和Zahns,Neuron.66:631-45,2010。痴呆的这类动物模型可用于测试本发明的方法和组合物在治疗痴呆中的有效性。

[0518] 本发明的方法和组合物在治疗痴呆或与痴呆相关的认知损害中的功效可使用如本文所讨论的本领域已知的多种认知测试,在痴呆的动物模型以及患痴呆的人受试者中进行评价。

[0519] 创伤后应激障碍

[0520] 本发明还提供了使用含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体正向变构调节剂、诸如选自如本文所述的

化合物或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合中的一项，治疗创伤后应激障碍 (PTSD) 的方法和组合物。在某些实施方案中，治疗包括预防或减缓 PTSD 的发展。在某些实施方案中，治疗包括减轻、改善或减缓与 PTSD 相关的一种或多种症状的发展。在某些实施方案中，待治疗的症状是认知损害。在本发明的一些实施方案中，提供了在患有 PTSD 的受试者中预防或改善认知功能的方法，所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本发明化合物或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合的步骤。该方法和组合物可在临床应用中用于人患者以治疗 PTSD。如本文所述的用于所述方法的组合物剂量和剂量间隔，在那些应用中是安全的和有效的。

[0521] 患 PTSD 的患者 (和暴露于较小程度创伤、未患 PTSD 的患者) 有更小的海马体积 (Woon 等人, *Prog. Neuro-Psychopharm. & Biological Psych.* 34, 1181-1188; Wang 等人, *Arch. Gen. Psychiatry* 67: 296-303, 2010)。PTSD 也是与受损认知表现相关的。患 PTSD 的老年个体相对于对照患者，认知表现有更大减退 (Yehuda 等人, *Bio. Psych.* 60: 714-721, 2006) 并具有发展痴呆的更大可能性 (Yaffe 等人, *Arch. Gen. Psych.* 67: 608-613, 2010)。

[0522] 动物模型用作发展和评价 PTSD 的治疗的重要资源。在动物模型中表征 PTSD 的特征通常扩展至人中的 PTSD。因此，在这类动物模型中的功效期望预测在人中的功效。PTSD 的各种动物模型为本领域已知。

[0523] PTSD 的一个大鼠模型是时间依赖性致敏作用 (time-dependent sensitization) (TDS) 模型。TDS 涉及使动物暴露于强烈应激事件，之后进行先前应激的处境提醒。下列是 TDS 的实例。将大鼠置于制动器中，然后置于泳池中并使其游泳一段时间，例如，20 分钟。随后，立即将每个大鼠暴露于气态麻醉剂中直到意识丧失，并最终干燥。使动物不受干扰持续许多天，例如，一周。然后将大鼠暴露于包括初始应激源的“再次应激”期，例如，在泳池中游泳期 (Liberzon 等人, *Psychoneuroendocrinology* 22: 443-453, 1997; Harvery 等人, *Psychopharmacology* 175: 494-502, 2004)。TDS 引起大鼠增强的听觉惊恐反应 (ASR)，其可与夸张的听觉惊恐 (为 PTSD 的显著症状) 相比 (Khan 和 Liberzon, *Psychopharmacology* 172: 225-229, 2004)。PTSD 的这类动物模型可用于测试本发明的方法和组合物在治疗 PTSD 中的有效性。

[0524] 本发明的方法和组合物在治疗 PTSD 或与 PTSD 相关的认知损害中的功效也可使用如本文所讨论的本领域已知的多种认知测试，在 PTSD 的动物模型以及患 PTSD 的人受试者中进行评价。

[0525] 精神分裂症和双相性精神障碍

[0526] 本发明还提供了使用含 $\alpha 5$ 的 GABA_A 受体正向变构调节剂、诸如选自如本文所述的化合物或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合中的一项，治疗精神分裂症或双相性精神障碍 (特别是躁狂症) 的方法和组合物。在某些实施方案中，治疗包括预防或减缓精神分裂症或双相性精神障碍 (特别是躁狂症) 的发展。精神分裂症的特征在于广谱精神病理学情况，包括阳性症状，诸如异常或扭曲的心理表征 (例如幻觉、妄想)、或用于多巴胺失调-相关的症状 (例如，高多巴胺能反应 (hyperdopaminergic responses)、高多巴胺能行为反应、多巴胺能机能亢进或高活动性 (hyperlocomotor activity) 或精神病)，阴性症状，其特征在于动机减少和适应性目标定向作用 (例如兴趣缺失、情感冷淡、缺乏情感反应) 和认知损害。在某些实施方案中，治疗包括减轻、改善或减缓与精神分裂症

相关的一个或多个阳性和/或阴性症状以及认知损害的发展。此外,存在许多其它精神病,例如典型精神分裂症(schizotypal disorder) 和情感性分裂症,其它急性和慢性精神病和双相情感障碍(特别是躁狂 症),它们具有与精神分裂症重叠的复合症状。在一些实施方案中,治疗 包括减轻、改善或减缓与双相情感障碍(特别是躁狂症)相关的一个或多个症状的发展以及认知损害。在本发明的一些实施方案中,提供了在患 有精神分裂症或双相性精神障碍的受试者中预防或改善认知功能的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本发明化合物或其可 药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合的步骤。该方法和组合物可在临床应用中用于人患者以治疗精神分裂症或双相性精神 障碍(特别是躁狂症)。如本文所述的用于所述方法的组合物剂量和剂量 间隔,在那些应用中是安全的和有效的。

[0527] 认知损害也与精神分裂症相关。它们先于精神病的发作,并且在未 受影响的亲属(relatives)中存在。与精神分裂症相关的认知损害构成功能 后果的良好预报器,并且是该障碍的核心特征。精神分裂症中的认知特 征反映在额皮层和海马回路中的功能障碍。患精神分裂症的患者也存在 例如海马体积减少、神经元尺寸减少和功能障碍性活动过强的海马病 状。也已在精神分裂症的患者中记录到这些脑区中兴奋和抑制的失衡, 其暗示药物靶向抑制的机制可能是有疗效的。参见,例如,Guidotti等 人,Psychopharmacology 180:191-205,2005;Zierhut,Psych. Res. Neuroimag.183:187-194,2010;Wood等人,NeuroImage 52:62-63, 2010;Vinkers等人,Expert Opin.Investig.Drugs 19:1217-1233,2009; Young等人,Pharmacol.Ther.122:150-202,2009。

[0528] 动物模型用作发展和评价精神分裂症的治疗的重要资源。在动物模 型中表征精神分裂症的特征通常扩展至人中的精神分裂症。因此,在这 类动物模型中的功效期望预测在人中的功效。精神分裂症的各种动物模 型为本领域已知。

[0529] 精神分裂症的一个动物模型是用蛋氨酸长久处理。蛋氨酸处理的小 鼠显示在额皮层和海马中缺乏GAD67的表达,类似于在精神分裂症患者死后脑中所报道的情况。它们也显示惊恐和社交缺陷的前冲动抑制 (Tremolizzo等人,PNAS,99:17095-17100,2002)。精神分裂症的另 一个动物模型为在大鼠中用甲基氧化偶氮甲醇乙酸盐(MAM)处理。在妊娠第17天向怀孕雌性大鼠施用MAM(20mg/kg,腹膜内)。MAM-处理 概括了在后代中精神分裂症-样表型的病理发展过程,包括解剖学变化、行为缺陷和改变的神经元信息处理。更具体的是,MAM处理的大鼠显 示小白蛋白-阳性GABA能中间神经元在前额皮层和海马部分中密度降 低。在行为测试中,MAM处理的大鼠显示减小的潜伏抑制。潜伏抑制 是一种行为现象,其中减少了对刺激物的学习,对于该刺激物存在具有 任何结果的先前暴露。忽视先前良性刺激和减少与这类刺激相关的信息 的倾向被认为防止了感觉超负荷。潜伏抑制低表明精神病。潜伏抑制可 在大鼠中以下列方式测试。将大鼠分成两组。将一组在多次试验中预暴 露于一个声调下。另一组不呈现声调。然后将两组暴露于听觉恐惧条件 反射程序中,其中相同的声调与伤害性刺激,例如电击足同时呈现。随 后,向两组呈现该声调,并在声调呈现期间监测大鼠运动行为的变化。在恐惧条件反射之后,大鼠通过极力减少运动行为对声调 呈现做出反 应。但是,在条件反射期之前已暴露于该声调中的组显示强烈的潜伏抑 制:响 应声调呈现的运动行为抑制减少了。MAM处理的大鼠,相比之 下显示受损潜伏抑制。也就是,在恐惧条件反射程序之前暴露于该声调, 在抑制恐惧条件反射中并不具有显著作用。

(参见Lodge等人, J. Neurosci., 29:2344-2354, 2009)。精神分裂症的这类动物模型可用于测试本发明的方法和组合物在治疗精神分裂症或双相情感障碍(特别是躁狂症)中的有效性。

[0530] MAM-处理的大鼠对低剂量右苯丙胺施用展示出显著增强的运动响应(或异常运动行为)。MAM-处理的大鼠还展示出明显巨大数量的自发激发腹侧盖多巴胺(DA)神经元。认为这些结果是过度海马活动的结果,因为在MAM-处理的大鼠中,腹侧海马回(vHipp)失活(例如因vHipp内施用钠通道阻滞剂河豚毒素(TTX)给MAM大鼠)完全逆转了升高的DA神经元群体活动并且还纠正了增强的苯丙胺诱导的运动行为。认为海马功能障碍与DA系统的过度响应率的相关性以对MAM-处理的动物中的苯丙胺响应增强和精神分裂症患者中的精神病为基础。参见Lodge D.J.等人, Neurobiology of Disease (2007), 27 (42), 11424-11430。MAM-处理的大鼠在上述研究中的应用可以适用于测定本发明的方法和组合物在治疗精神分裂症或双相情感障碍(特别是躁狂症)中的有效性。例如,可以使用MAM-处理的动物评价本发明的方法和组合物对中枢海马(vHipp)调节、升高的DA神经元群体活动和对MAM-处理的动物中苯丙胺的活动过强响应的作用。

[0531] 在MAM-处理的大鼠中,海马(HPC)功能障碍导致多巴胺系统活动过度。测试对GABA_A受体 $\alpha 5$ 亚单位具有选择性的苯二氮杂革阳性变构调节剂(PAM) SH-053-2'-F-R-CH₃对海马(HPC)输出量的作用。还检查了SH-053-2'-F-R-CH₃对苯丙胺在MAM-处理动物中的活动过强的运动响应的作用。当全身施用和直接输入腹侧HPC时, $\alpha 5$ GABAAR PAM将在MAM大鼠的腹侧盖区域(VTA)中的自发活动的DA神经元数量降至在盐水处理的大鼠(对照组)中观察到的水平。此外,盐水处理和MAM-处理的动物中的HPC神经元在 $\alpha 5$ GABAAR PAM治疗后显示减少的皮质诱发反应。此外,对在MAM-处理大鼠中观察到的对苯丙胺的运动响应增加在 $\alpha 5$ GABAAR PAM治疗后减少。参见Gill K.M等人 Neuropsychopharmacology (2011), 1-9。MAM-处理的大鼠在上述研究中的应用可以适用于本发明测定本发明方法和组合物在治疗精神分裂症或双相情感障碍(特别是躁狂症)中的有效性。例如,可以使用MAM-处理的动物评价本发明的方法和组合物对海马(HPC)输出量和对苯丙胺在MAM-处理的动物中的活动过强响应的作用。

[0532] 在胚胎第15天(E15)时施用MAM给妊娠大鼠严重地影响了子代中空间记忆或学习在八臂放射迷宫上对4个物品的空间定位的能力。此外,胚胎第17天(E17)MAM-处理的大鼠能够在训练的起始阶段达到对照大鼠的行为水平,但在插入30min延迟时不能加工和恢复空间信息,表明工作记忆显著损害。参见,Guirevitch R.等人, (2004), Behav. Pharmacol, 15, 287-292。这类精神分裂症的动物模型可以用于测定本发明方法和组合物在治疗精神分裂症或双相情感障碍(特别是躁狂症)中的有效性。

[0533] 阿扑吗啡诱导的小鼠中的攀爬(AIC)和刻板(AIS)是用于本发明的另一种动物模型。以期望的剂量水平(例如通过腹膜内施用)给小鼠施用活性剂。随后,例如在30分钟后,用阿扑吗啡(例如1mg/kg sc)攻击实验小鼠。阿扑吗啡注射后5分钟,对每只动物给由阿扑吗啡诱导的鼻吸气-舔-撕咬综合征(刻板行为)和攀爬行为评分并且记录。在30min测试期间每隔5min重复读取。将30min测试期间每只动物的每种综合征(刻板行为和攀爬)的得分汇总。条件是效果达到至少50%抑制,且使用非线性最小二乘法计算与反向预测来计算ID₅₀值(95%置信区间)。可以将平均攀爬和刻板得分表示为在接受阿扑吗啡的媒介物治疗

(例如盐水治疗 的)的小鼠中观察到的对照值的百分比。参见Grauer S.M.等人, Psychopharmacology (2009) 204, 37-48。这种小鼠模型可以用于测定本 发明方法和组合物在治疗精神分裂症或双相情感障碍(特别是躁狂症)中 的有效性。

[0534] 在精神分裂症的另一个充分确立的临床前模型中,长期暴露于氯胺 酮(非竞争性 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂)的大鼠产生了阳 性和阴性精神病症状和认知损害。在青春期(2个月大),Long-Evans雄 性大鼠经腹膜内注射氯胺酮(30mg/kg,每日两次)达两周。当大鼠达到 成年时(约4-5个月大),对它们进行行为测试,目的是测试对氯胺酮暴 露的行为症状和为了测试用于缓解这些症状的治疗的效用。参见,例如, Enomoto等人 Progress in Neuro-Psychopharmacology&Biological Psychiatry 33 (2009) 668-675。

[0535] 本发明的方法和组合物在治疗精神分裂症或与其相关的认知损害 中的功效也可使用如本文所讨论的本领域已知的多种认知测试,在精神 分裂症或双相情感障碍(特别是躁狂症)的动物模型以及患精神分裂症的 人受试者中进行评价。

[0536] 肌萎缩侧索硬化(ALS)

[0537] 本发明还提供了使用含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体正向变构调节剂、诸如选 自如本文所述的 化合物或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合中的一项,治疗ALS的方法 和组合物。在某些实施方案 中,治疗包括预防或减缓ALS的发展。在某些实施方案中,治 疗包括 减轻、改善或减缓与ALS相关的一种或多种症状的发展。在某些实施 方案中,待治 疗的症状是认知损害。在本发明的一些实施方案中,提供 了在患有ALS的受试者中预防或 改善认知功能的方法,所述方法包括 向所述受试者施用治疗有效量的本发明化合物或其 可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合的步骤。该方法和组合物可在临床 应用中用于人患者以治疗ALS。如本文所述的用于所述方法的组合物剂 量和剂量间隔,在 那些应用中是安全的和有效的。

[0538] 除了运动神经元变性外,ALS表征为在内嗅皮层和海马中神经元变 性、记忆缺陷 以及在例如皮层的不同脑区中神经元兴奋性过高。

[0539] 本发明的方法和组合物在治疗ALS或与ALS相关的认知损害中的 功效也可使用如 本文所讨论的本领域已知的多种认知测试,在ALS的 动物模型以及患ALS的人受试者中进 行评价。

[0540] 与癌症治疗相关的认知损害

[0541] 本发明还提供了使用含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体正向变构调节剂、诸如选 自如本文所述的 化合物或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合中的一项,治疗与癌症 治疗相关的认知损害的方法和组 合物。在某些实施方案中,治疗包括预防或减缓与癌症治 疗相关的认知损 害的发展。在某些实施方案中,治疗包括减轻、改善或减缓与癌症治疗 相关的认知损害相关的一种或多种症状的发展。在本发明的一些实施方 案中,提供了在患有 与癌症治疗相关的认知损害的受试者中预防或改善 认知功能的方法,所述方法包括向所 述受试者施用治疗有效量的本发明 化合物或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异 构体或组合的 步骤。该方法和组合物可在临床应用中用于人患者以治疗与癌症治疗相 关的认知损害。如本文所述的用于所述方法的组合物剂量和剂量间隔,在 那些应用中是安全的 和有效的。

[0542] 用于癌症治疗(包括化学治疗、辐射或其组合)的治疗可引起患者在 如记忆、学习

和注意力的这类功能中的认知损害。对癌症治疗的脑的细胞毒性和其它不良副作用以这种形式的认知损害为基础,该认知障碍可 持续十年。(Dietrich等人,Oncologist 13:1285-95,2008;Soussain等 人,Lancet 374:1639-51,2009)。

[0543] 癌症治疗之后的认知损害反映了正常认知所必需的额皮层和海马 回路功能障碍。在动物模型中,暴露于化学治疗或辐射对认知特异性依 赖于这些脑系统特别是海马的测试表现有不利的影 响(Kim等人,J. Radiat.Res.49:517-526,2008;Yang等人,Neurobiol.Learning and Mem.93:487-494,2010)。因此,靶向这些皮层和海马系统的药物在 接受癌症治疗患者中可以是神经保护的,并且在治疗认知损害的症状中 是有效的,可 持续超过用作癌症治疗的干预。

[0544] 动物模型用作发展和评价与癌症治疗相关的认知损害的治疗的重 要资源。在动物模型中表征与癌症治疗相关的认知损害的特征通常扩展 至人中的与癌症治疗相关的认知损害。因此,在这类动物模型中的功效 期望预测在人中的功效。与癌症治疗相关的认知损害的各种动物模型为 本领域已知。

[0545] 与癌症治疗相关的认知损害的动物模型的实例包括用例如环磷酰 胺(CYP)的抗肿瘤剂或用辐射,例如, ^{60}Co γ 射线治疗动物。(Kim等人, J.Radiat.Res.49:517-526,2008; Yang等人,Neurobiol.Learning and Mem.93:487-494,2010)。然后可用认知测试来测试与癌症治疗相关的 认知损害的动物模型的认知功能,以测试本发明的方法和组合物在治疗 与癌症治疗相关的认知损害中的有效性。本发明的方法和组合物在治疗 与癌症治疗相关的认知损害以及患与癌症治疗相关的认知损害的人受 试者中的功效,使用了如本文所讨论的本领域已知的多种认知测试。

[0546] 帕金森病(PD)

[0547] 帕金森病(PD)是特征在于随意运动减少的神经障碍。患病的患者与 正常个体相比具有运动活动减少和较为缓慢的随意运动。该患者具有特 征性“面具”脸、行走同时的匆忙倾向、弯曲的体姿和肌肉泛发性虚弱。存在典型的“铅管样”强直的被动运动。该病的另一个重要特征在于在 休息时的四肢震颤和运动过程中的减少。

[0548] 帕金森病,其病因尚不了解,属于一组最常见的运动障碍,称作帕 金森综合征,其影响每1000人中的约1个人。在帕金森综合征名称下 分组的这些另外的障碍可以因病毒感染、梅毒、动脉硬化和创伤和暴露 于毒性化学药品和麻醉品导致。但是,认为突触稳定性的不适当缺失可 以导致神经元回路破坏和脑疾病。无论是遗传、药物使用、衰老过程、病毒感染、还是其它各种原因的结果,认为神经元沟通中的功能障碍是 许多神经病的主要原因,例如PD(Myrrhe van Spronsen和Casper C. Hoogenraad, Curr.Neurol.Neurosci.Rep.2010,10,207-214)。

[0549] 与疾病的原因无关,主要的病理性特征是基底神经节、尤其是黑质 中的多巴胺能细胞变性。由于黑质中包含多巴胺的神经元过早死亡,所 以基底神经节的最大结构纹状体已经减少了从黑质的输入,导致多巴胺 释放减少。对主要病理学的理解导致引入了第一种成功的治疗方法,其 可以缓解帕金森病。实际上,所有针对该病治疗的方法均基于多巴胺替 代。用于治疗的药物可以在交叉通过血脑屏障后被转化成多巴胺,或它 们可以加强多巴胺的合成并且减少其分解。令人遗憾地,主要的病理学 情况黑质中细胞的变性未得以解除。该病持续进展并且在一定时间期限 后频繁,多巴胺替代疗法失去其有效性。

[0550] 本发明提供了使用含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体正向变构调节剂、诸如选自如本文所述的化合物或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合中的一项，治疗PD的方法和组合物。在某些实施方案中，治疗包括预防或减缓PD的发展。在某些实施方案中，治疗包括减轻、改善或减缓与PD相关的一种或多种症状的发展。在某些实施方案中，待治疗的症状是认知损害。例如，本发明的方法和组合物可以用于改善帕金森病的活动/认知损害症状。此外，本公开文本的方法和组合物可以用于治疗帕金森病的记忆损害症状。在本发明的一些实施方案中，提供了在患有PD的受试者中预防或改善认知功能的方法，所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本发明化合物或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合的步骤。

[0551] 存在许多PD的动物模型。PD的示例性的动物模型包括利血平模型、甲基苯丙胺模型、6-羟基多巴胺 (6-OHDA) 模型、1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (MPTP) 模型、百草枯 (PQ)-代森锰模型、鱼藤酮模型、3-硝基酪氨酸模型和使用转基因小鼠的遗传学模型。转基因模型包括超表达 α -突触核蛋白、表达 α -突触核蛋白的人突变型的小鼠或表达LRKK2突变的小鼠。参见Ranjita B.等人的这些模型的综述(Ranjita B. 等人, BioEssays 2002, 24, 308-318)。有关这些动物模型的另外的信息易于得自Jackson Laboratories (还参见<http://research.jax.org/grs/parkinsons.html>) 以及公开这些经验证的模型应用的大量出版物。

[0552] 在任意上述PD动物模型以及在具有PD的人受试者中，使用了如本文所讨论的本领域已知的多种认知测试来评价本发明的方法和组合物在治疗PD或与PD相关的认知损害的功效。

[0553] 孤独症

[0554] 孤独症是特征在于三种核心行为等级功能障碍的神经发育障碍：重复行为、社交缺乏和认知缺陷。重复行为领域包括强迫行为、对目标罕见接触、顽固性的墨守成规或礼仪行为和反复性的活动作态，例如刻板和自我激动行为。社交缺陷等级包括社会交流缺陷、缺乏眼睛接触、从事会话的能力减弱和每日社交机能受损。认知缺陷可以包括语言异常。孤独性障碍是致残性神经障碍，其影响数以千计的美国人并且包括大量亚型，具有不同的推定原因且几乎没有文献记载改善性的治疗。孤独性谱群疾病可以在出生时存在或可能随后发作，例如在2或3岁时。没有明确的孤独症的生物学标记。该障碍的诊断由考虑儿童匹配行为综合征的程度进行，所述行为综合征的特征在于畅谈能力差、社交和认知能力怪异和不适合的行为模式。神经元沟通功能障碍被视为孤独症的主要原因之一(Myrrhe van Spronsen和Casper C. Hoogenraad, Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2010, 10, 207-214)。最新研究已经显示孤独症谱群疾病(ASD)中存在GABA_A $\alpha 5$ 缺陷，并支持在该疾病中GABA系统的进一步研究(Mendez MA, 等人 Neuropharmacology. 2013, 68:195-201)。

[0555] 本发明还提供了使用含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体正向变构调节剂、诸如选自如本文所述的化合物或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合中的一项，治疗孤独症的方法和组合物。在某些实施方案中，治疗包括预防或减缓孤独症的发展。在某些实施方案中，治疗包括减轻、改善或减缓与孤独症相关的一种或多种症状的发展。在某些实施方案中，待治疗的症状是认知损害或认知缺陷。例如，本发明的方法和组合物可以用于改善孤独症的活动/认知缺陷症状。在本发明的一些实施方案中，提供了在患有孤独症的受试

者中预防或改善认知功能的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本发明化合物或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合的步骤。

[0556] 使用Rodier等人(Rodier,P.M.等人Reprod.Toxicol.1997, 11,417-422)建立的体外电生理技术的孤独症丙戊酸(VPA)的大鼠模型是 基于最充分建立的创伤的孤独症动物模型之一,并且基于如下观察结果:在胚胎发育限制的时间窗期间,在上世纪60年代用VPA治疗的孕 妇生育孤独症儿童的风险远高于正常人群。暴露于VPA的妊娠大鼠的 子代显示几个典型孤独症的解剖和行为症状,例如小脑普肯耶神经元数 量减少、社会相互作用削弱、重复行为和其它孤独症症状,包括恐惧记 忆加工处理增强。参见Rinaldi T.等人Frontiers in Neural Circuits,2008, 2,1-7。另一个小鼠模型,BTBR T+tf/J(BTBR)小鼠,是具有与孤独症 的三种诊断的行为症状(不正常的社会交往、受损的偶同和重复的行为) 相关的稳健的行为表型的被确立的模型,其被用于探查mGluR5受体的 选择性负变构调节剂GRN-529的效用。参见例如,Silverman J.L.等人 Sci Transl.Med.2012,4,131。可以使用如本文所讨论的本领域公知的各 种认知测试在VPA-治疗的孤独症大鼠模型或BTBR T+tf/J(BTBR)小 鼠模型以及具有孤独症的人中评价本发明方法和组合物在治疗孤独症或与孤独症相关的认知缺陷中的功效。

[0557] 精神发育迟缓

[0558] 精神发育迟滞是泛发性障碍,其特征在于显著受损的认知功能和适 应行为缺陷。精神发育迟滞通常被定义为小于70的智力商数(IQ)得分。在许多潜在的原因中,精神发育迟滞是先天性原因。神经元沟通功能障碍也被视为精神发育迟滞的潜在原因之一(Myrrhe van Spronsen和 Casper C.Hoogenraad,Curr.Neurol.Neurosci.Rep.2010,10,207-214)。

[0559] 在一些情况中,精神发育迟滞包括、但不限于唐氏综合征、腭-心- 面综合征、胎儿酒精综合征、脆性X染色体综合征、克兰费尔特综合征、神经纤维瘤病、先天性甲状腺功能减退症、威廉斯综合征、苯丙酮尿 (PKU)、史-伦-奥三氏综合征、帕-魏二氏综合征、Phelan-McDermid综 合征、Mowat-Wilson综合征、纤毛类疾病、Lowe综合征和siderium 型X-连锁智力障碍。唐氏综合征是一种障碍,其包括初生缺陷包括一定 程度的精神发育迟滞、特征性面部特征和通常的心脏缺陷、感染增加、与视觉和听觉相关的问题和其它健康问题的组合。脆性X染色体综合征 是遗传性精神发育迟滞的普遍形式,其发生频率为4,000个男性中有1 个和8,000个女性中有1个。这种综合征的特征还在于发展迟滞、活动 过度、注意缺陷障碍和孤独样行为。对于脆性X染色体综合征没有有效 的治疗方法。

[0560] 本发明关注轻度精神发育迟滞、中度精神发育迟滞和未详细说明的 严重性精神发育迟滞的治疗方法。这类精神发育迟滞可以是、但不一定 与染色体改变(例如唐氏综合征归因于三体性21)、遗传性、妊娠和围产 期问题和其它严重性精神障碍相关。本发明提供了使用含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体正向变构调节剂、诸如选自如本文所述的化合物或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合中的一项,治疗精神发育迟 缓的方法和组合物。在某些实施方案中,治疗包括预防或减缓精神发育 迟缓的发展。在某些实施方案中,治疗包括减轻、改善或减缓与精神发 育迟缓相关的一种或多种症状的发展。在某些实施方案中,待治疗的症 状是认知缺陷/认知损害。例如,本发明的方法和组合物可以用于改善精神发育迟缓的活动/认知损害症状。在本发明的一些实施方案中,提供了 在患有精神发育迟缓的受试者中预防或改善认知功能的方法,所述方法 包括向所述受试者施用治疗有效

量的本发明化合物或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合的步骤。

[0561] 已经为精神发育迟滞研发了几种动物模型。例如,已经为脆性X染色体综合征研发了敲除小鼠模型。脆性X染色体综合征是因不存在 FMR1蛋白FMRP导致的精神发育迟滞的常见形式。已经鉴定了FMRP 的两种同源物FXR1P和FXR2P。FXR2P显示在脑和睾丸中高度表达,如FMRP。认为Fxr2和Fmr1敲除小鼠和Fmr1/Fxr2双敲除小鼠是精神发育迟滞例如脆性X染色体综合征的有用的模型。参见Bontekoe C.J.M.等人Hum.Mol.Genet.2002,11(5):487-498。可以使用如本文所讨论的本领域公知的各种认知测试在这些小鼠模型和其它为精神发育迟滞研发的动物模型中评价本发明方法和组合物在治疗精神发育迟滞或与精神发育迟滞相关的认知缺陷/损害中的功效。

[0562] 强迫行为(强迫性障碍)

[0563] 强迫性障碍(“OCD”)是一种精神病症,其最常见的特征在于导致强迫行为的插入性的、反复性的不需要的思维(强迫观念)和精神作用为一个个体感觉驱动行为(强迫)。当前的流行病学数据表明OCD是美国第四位最常见的精神障碍。一些研究表明OCD的发病率在1%-3%之间,不过,临床公认的OCD的发病率非常低,这表明许多具有该障碍的个体可能未被诊断。具有OCD的患者通常由心理学家、精神病专家或精神分析学家根据《精神病诊断与统计手册》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,第4版修订版(DSM-IV-TR)(2000)诊断标准(包括强迫观念行为和强迫的特征)来诊断。强迫观念的特征包括:(1)反复和持续性的思维、冲动或经历作为插入并且导致显著的焦虑或痛苦的图像;(2)思维、冲动或图像并非对有关现时问题的简单的过度担忧;和(3)人尝试忽略或抑制这类思维、冲动或图像或用一些另外的思维或行动中中和它们。人认为强迫观念思维、冲动或图像是他/她自身思想的产物且不基于现实性。强迫的特征包括:(1)人感觉被驱使对强迫观念做出反应或根据必须严格地适应规则的重复性的行为或精神作用;(2)行为或精神作用的目的在于预防或减少痛苦或预防一些令人畏惧的事件或情况;然而,这些行为或精神作用实际上与问题无关或它们是过度的。

[0564] 具有OCD的个体典型地完成(或强迫)以寻求从与强迫观念相关的焦虑中解除。借助于强迫观念思维或脱离它们通常进行反复性的行为,例如洗手、计数、检查或清洁。然而,完成这些“仪式”仅提供短暂的解脱。具有OCD的人还可以使用其它精神障碍谱诊断,例如一般焦虑症、神经性厌食、惊恐发作或精神分裂症。

[0565] 神经元沟通中的功能障碍被视为强迫障碍的主要原因(Myrrhe van Spronsen和Casper C.Hoogenraad,Curr.Neurol.Neurosci.Rep.2010,10,207-214)。研究表明OCD与称作5-羟色胺的神经递质异常水平相关。OCD的一线治疗由行为疗法、认知疗法和药物组成。治疗用药包括5-羟色胺再摄取抑制剂(SRI),例如帕罗西汀(SeraxatTM,**Paxil®**,XetanorTM,ParoMerckTM,RexetinTM)、舍曲林(**Zoloft®**,StimulotonTM)、氟西汀(**Prozac®**,BioxetinTM)、艾司西酞普兰(**Lexapro®**)和氟伏沙明(**Luvox®**)以及三环抗抑郁药,特别是氯米帕明(**Anafranil®**)。苯二氮杂䜀类也原因治疗。然而,高达40-60%的患者难以对SRI疗法做出足够的响应,且甚至更大比例的患者难以经历其症状的完全缓解。

[0566] 本发明提供了使用含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体激动剂(例如,含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体正向变构调节剂)、诸如选自如本文所述的化合物或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体

或组合中的一项,治疗 OCD的方法和组合物。在某些实施方案中,治疗包括预防或减缓OCD的发展。在某些实施方案中,治疗包括减轻、改善或减缓与OCD相关的一种或多种症状的发展。在某些实施方案中,待治疗的症状是认知损害或认知缺陷。例如,本发明的方法和组合物可以用于治疗OCD中的认知缺陷和/或改善具有OCD的患者的认知功能。在本发明的一些实施方案中,提供了在患有OCD的受试者中预防或改善认知功能的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本发明化合物或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合的步骤。

[0567] 已经为OCD研发了喹吡罗致敏的大鼠模型。将喹吡罗致敏的大鼠强迫检查行为进行进行中断,其为OCD强迫的属性特征。此外,使用强迫性障碍的程序-诱导的烦渴(SIP)啮齿类动物模型来评价新的5-HT_{2C}受体激动剂WAY-163909的功效。参见,例如 Rosenzweig-Lipson S.等人Psychopharmacology (Berl) 2007,192, 159-70。可以使用如本文所讨论的本领域公知的各种认知测试在为OCD研发的以上动物模型和其它动物模型中以及具有OCD的人受试者中来评价本发明的方法和组合物在治疗OCD或与OCD相关的认知损害或认知缺陷中的功效。

[0568] 物质成瘾

[0569] 物质成瘾(例如药物成瘾、酒精成瘾)是一种精神障碍。这种成瘾并不在接触物质滥用时被即时地触发。而是它牵涉随数小时至数日至数月范围的不同时间过程发生的多个复杂的神经改变(Kauer J.A.Nat.Rev. Neurosci.2007,8,844-858)。物质成瘾的路径一般从自愿应用一种或多种受控的物质开始,例如麻醉品、巴比妥酸盐类、甲基苯丙胺、酒精、烟碱和任意种类的其它这类管制物质。随时间的推移,延长使用管制物质,自愿避开管制物质的能力因对脑功能的作用和由此的行为而受损。照此,物质成瘾的特征一般在于强迫的物质渴求、寻找和使用,甚至在面对消极后果时仍然持续。渴求可以代表患者的潜在神经生物学改变,如果需要恢复,则必须能够以有意义的方式解决该患者的问题。在许多情况中,物质成瘾的特征还在于戒断症状,对于一些物质(例如酒精、巴比妥酸盐类),所述戒断症状是威胁生命的,而在其它情况中,可能导致显著的病态(可以包括恶心、呕吐、发热、眩晕和大量出汗)、痛苦和得到恢复的能力降低。例如,酒精中毒、也称作酒精依赖性是一种这样的物质成瘾。酒精中毒的特征主要在于4种症状,包括渴求、失控、身体依赖性和耐受性。这些症状还可以表征对其它受管制物质的物质成瘾。对酒精以及其它管制物质的渴求通常与对于食物或水的需求一样强烈。因此,尽管存在严重的家庭、健康和/或法律分歧,但是酒精可以持续饮用。

[0570] 近期探索针对中枢神经系统(CNS)的滥用酒精、中枢兴奋药和阿片类物质的工作已经证实了与精神卫生相关的各种不良反应,包括物质诱导的认知损害。参见Nyberg F.Cognitive Impairments in Drug Addicts, 第9章。在几个实验室和临床脑功能主要损害中观察到因这些药物导致。在滥用药物对脑的有害作用中有促成退化加速的那些。在近年期间接受特别关注的观察结果在于长期药物使用者展示出与执行和记忆功能相关的脑区域中的显著性损害。因成瘾药物例如酒精、中枢兴奋药和阿片类物质导致的显著的神经适应牵涉海马的亚粒状区(SGZ)中的神经发生减少。实际上,已经提出在SGZ中减少的成年人神经发生可以改变海马功能,按照这种方式,它促成复发和维持性的成瘾行为。还提高减少的神经发生可以促成由这些滥用药物引起的认知缺陷的可能性。

[0571] 本发明提供了使用含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体正向变构调节剂、诸如选自如本文所述的化合物或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合中的一项，治疗物质成瘾的方法和组合物。在某些实施方案中，治疗包括预防或减缓物质成瘾的发展。在某些实施方案中，治疗包括减轻、改善或减缓与物质成瘾相关的一种或多种症状的发展。在某些实施方案中，待治疗的症状是认知损害。例如，本发明的方法和组合物可以用于在物质成瘾患者中治疗认知损害和/或改善认知功能。在本发明的一些实施方案中，提供了在患有物质成瘾的受试者中预防或改善认知功能的方法，所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本发明化合物或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合的步骤。

[0572] 已经研发了几种动物模型用于研究物质成瘾。例如，研发了一般选择的偏好Marchigian Sardinian酒精的(msP)大鼠模型用于研究酒精中毒的神经生物学。参见Ciccocioppo R.等人Substance Addiction Biology 2006,11,339-355。可以使用如本文所讨论的本领域公知的各种认知测试在物质成瘾动物模型和具有物质成瘾的人体受试者中评价本发明方法和组合物在治疗物质成瘾或与物质成瘾相关的认知损害中的功效。

[0573] 研究领域标准(RDoC)

[0574] 本发明还提供了使用如本文所述的含 $\alpha 5$ 的GABA_A R正向变构调节剂或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合，在神经病学病症和神经精神病学治疗损害的方法和组合物。在某些实施方案中，治疗包括减轻、改善或减缓与所述损害相关的一种或多种症状的发展。在本发明的另一个方面中，使用本发明化合物或其可药用盐、水合物、溶剂化物、多晶型物、异构体或组合，提供了在有需要的受试者中预防或改善认知功能的方法和组合物。

[0575] 预计研究领域标准(RDoC)增加了用于诊断影响中枢神经系统的疾病和障碍的临床标准，例如DSM和ICD(例如，参见Am.J.Psychiatry 167:7(2010))。RDoC意欲提供基于遗传学和神经科学和临床观察结果的分类。包含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体在中枢系统中特异性神经回路中的高度表达可以是在RDoC下鉴定的神经回路功能障碍的治疗靶标。

[0576] GABA_A $\alpha 5$ 亚单位结合和受体正向变构调节剂活性的测定

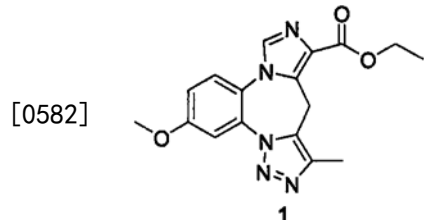
[0577] 可以使用本领域公知的受体结合测定法测定测试化合物对包含GABA_A $\alpha 5$ 亚单位的GABA_A受体的亲和力。例如，参见美国专利7,642,267和美国专利6,743,789，将其引入本文作为参考。

[0578] 可以通过本领域公知的电生理学方法测试作为包含的 $\alpha 5$ -的GABA_A R正向变构调节剂的测试化合物的活性。例如，参见美国专利7,642,267和Guidotti等人，Psychopharmacology 180:191-205,2005。例如，可以通过测定GABA-诱导的包含GABA_A $\alpha 5$ 亚单位的GABA_A受体的氯根离子电导测试正向变构调节剂活性。可以使表达这种受体的细胞接触有效量的本发明化合物。可以使这种细胞在体内通过接触包含所述化合物的体液，例如通过接触脑脊髓液接触本发明的化合物。体外试验可以通过使细胞在GABA的存在下接触本发明的化合物来进行。在测试化合物的存在下表达包含GABA_A $\alpha 5$ 亚单位的GABA_A受体的细胞中GABA-诱导的氯根离子电导增加可以表示所述化合物的正向变构调节剂活性。例如，可以使用对注射了GABA_A受体亚单位mRNA(包括GABA_A $\alpha 5$ 亚单位RNA)的爪蟾卵母细胞、用编码GABA_A受体亚单位的质粒转染的HEK293细胞或体内、离体或培养的神经元进行的电压钳测定检测这种电导的改变。

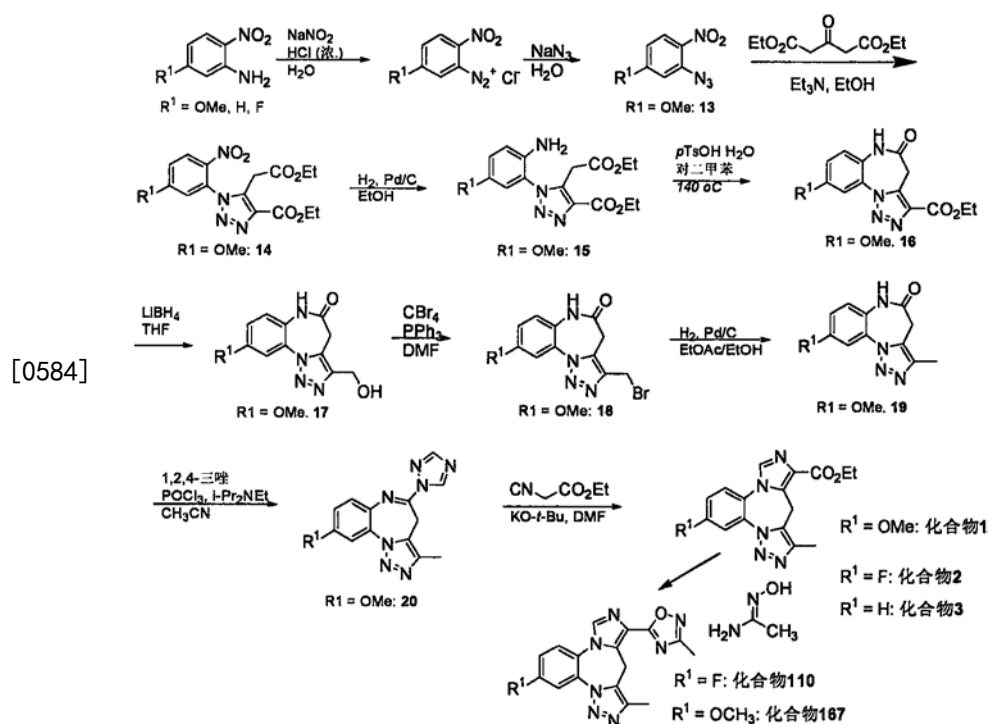
[0579] 本领域的普通技术人员应理解,本文所述的方法可修改和修饰以适于所针对的适应征,并且本文所述的方法可用于其它适合的应用,而且 这类其它的增加物和修饰并不偏离其范围。

[0580] 从随后的实施例将会更好地理解本发明。但是,本领域的技术人员 将易于理解,讨论的具体的方法和结果仅仅是对如在下文实施方案中更 完全描述的本发明进行说明。

[0581] 实施例1:化合物1的合成



[0583] 方案11



[0585] 在0℃向5-甲氧基-2-硝基苯胺(5g, 29.7mmol)在HCl(浓盐酸, 39 mL)中的搅拌的混合物中滴加NaNO₂(2.05g, 29.7mmol)在H₂O(19mL) 中的溶液。将内部温度保持在10℃之下。添加后,将该混合物在室温 搅拌1h。通过过滤收集重氮盐,并用于下一个步骤中。在室温在快速 搅拌下向在结晶盘中的重氮盐中滴加NaN₃(1.93g, 29.6mmol)在H₂O(7 mL)中的溶液。气体逸出停止(3h)后,将其过滤。将收集的固体从MeOH 中重结晶,得到4.342g(收率75%,2步骤)的产物13,为黄色固体。在室温向叠氮苯13(1.94g, 10mmol)和1,3-丙酮-二甲酸二乙酯(2.20 mL, 12mmol)在EtOH(40mL)中的混合物中加入Et₃N(1.67mL, 12 mmol)。将该混合物在室温搅拌60h后,初始的混悬液转化为澄清的黄色溶液。将该溶液真空浓缩,并将残余物经色谱纯化(RediSep 24g硅胶 柱, 10%至40%在己烷中的EtOAc),得到2.905g的三唑14,为黄色 固体。MS: [M+1] = 379。

[0586] 将带有Pd/C(10重量%, 407mg, 0.38mmol)的在EtOH(50mL) 中的上述三唑14(2.95g, 7.66mmol)在H₂(气球)下搅拌24h。将其经 Celite过滤。将滤液浓缩,并将残余物经

色谱纯化 (RediSep 24g 硅胶柱, 10% 至 50% 在己烷中的 EtOAc), 得到 2.453g 的苯胺 15, 为白色固体。(70% 收率, 两步骤) MS: $[M+1] = 349$ 。

[0587] 将在对二甲苯 (30mL) 中的化合物 15 (2.45g, 7.03mmol) 和催化量的对-TsOH \cdot H₂O (24mg) 在 140℃ 油浴中加热过夜。将该混合物冷却, 并过滤。将该固体用冷的 EtOAc 洗涤。将其干燥后, 得到 1.88g (88% 收率) 的内酰胺 16。MS: $[M+1] = 303$ 。

[0588] 在室温向内酰胺酯 16 (837mg, 2.77mmol) 在 THF (20mL) 中的混悬液中加入 LiBH₄ (2M 在 THF 中, 1.39mL, 2.78mmol)。将该混合物在室温搅拌 60h 后, 加入更多的 LiBH₄ (2M, 在 THF 中, 0.28mL, 0.56mmol), 并将其在室温再搅拌 24h。将 EtOAc/EtOH 的混合液 (10 mL/10mL) 加入该反应中, 并将其在真空下浓缩。将残余物溶于 EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 中, 并加入疏松的硅胶。将挥发性溶剂蒸发后, 将固体载入 RediSep 24g 硅胶柱中。色谱法 (溶剂 A: EtOAc, 溶剂 B: 10:1 v/v CH₂Cl₂/MeOH; 梯度洗脱剂: A 至 B) 得到 540mg (75% 收率) 的醇 17, 为白色固体。MS: $[M+1] = 261$ 。

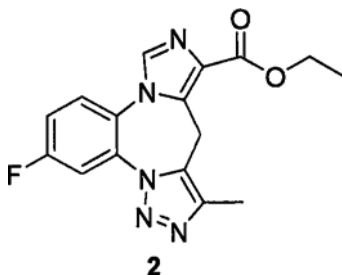
[0589] 历经 20min 向醇 17 (105.4mg, 0.40mmol) 和 CBr₄ (336mg, 1.01 mmol) 在 DMF (3mL) 中的溶液中缓慢加入 PPh₃ (255mg, 0.97mmol) 在 DMF (1mL) 中的溶液。添加后, TLC 显示该反应完成。将水加入以淬灭该反应, 并将该混合物用 EtOAc 萃取三次。将合并的萃取物依次用 H₂O、盐水洗涤, 并经 Na₂SO₄ 干燥。过滤, 并浓缩, 得到粗制的产物。色谱法 (RediSep 12g 硅胶柱, CH₂Cl₂ 至 30% 在 CH₂Cl₂ 中的 EtOAc) 得到 439.2mg 溴化物 18 ($[M+1] = 324$) 和 Ph₃PO 的混合物。将带有 Pd/C (10 重量%, 200mg, 0.19mmol) 的在 EtOAc/EtOH (8mL/8mL) 中的以上混合物 (439mg) 在 H₂ (气球) 下搅拌 2h, 然后将经 Celite 过滤。将滤液浓缩, 并将残余物经色谱纯化 (RediSep 12g 硅胶柱, 溶剂 A: 1:1 v/v CH₂Cl₂/己烷, 溶剂 B: EtOAc; 梯度洗脱剂: A 至 B), 得到 99mg (~80% 收率, 2 步骤) 的产物 19, 为白色固体。MS: $[M+1] = 245$ 。

[0590] 在 0℃ 在分液瓶中将在 CH₃CN (1mL) 中的 1,2,3-三唑 (55.3mg, 0.80 mmol) 用 i-Pr₂NEt (146μL, 0.84mmol)、随后用 POCl₃ (23μL, 0.25mmol) 处理。将该溶液在 0℃ 搅拌 2h。一批次加入内酰胺 19, 并将得到的混悬液在 80℃ 油浴中加热 20h。将水加入以淬灭该反应。将其用 EtOAc 萃取三次。将合并的萃取物用盐水洗涤, 并经 Na₂SO₄ 干燥。过滤, 并浓缩, 得到 48.8mg 粗制的产物 20, 将其直接用于下一个步骤中。将 KO-t-Bu (37.2mg, 0.33mmol) 在 DMF (0.5mL) 中的溶液冷却至 -50℃。滴加异氰基乙酸乙酯 (40μL, 0.36mmol)。将该混合物在 -50℃ 搅拌 1h。滴加在 DMF (1mL) 中的以上粗制的产物 20。使该混合物升温至 10℃, 并在 10℃ 搅拌 1h。加入饱和的 NH₄Cl 水溶液, 并将其用 EtOAc 萃取三次。将合并的萃取物依次用水、盐水洗涤, 并经 Na₂SO₄ 干燥。过滤, 并浓缩, 得到粗制的产物。

[0591] 色谱法 (RediSep 12g 硅胶柱, 溶剂 A: 1:1 v/v CH₂Cl₂/己烷, 溶剂 B: EtOAc; 梯度洗脱剂: 20% 至 80% 在 A 中的 B) 得到 15mg (21% 收率, 2 步骤) 的化合物 1 (实施例 1), 为类白色固体。MS: $[M+1] = 340$ 。¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 7.74 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J = 3Hz), 7.51 (d, 1H, J = 8.5Hz), 7.14 (dd, 1H, J = 3.0, 8.5Hz), 4.44 (q, 2H, J = 7.0Hz), 3.95 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.45 (t, 3H, J = 7.0Hz)。

[0592] 实施例 2: 化合物 2 的合成:

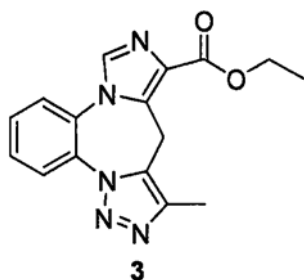
[0593]



[0594] 以如对实施例1所述的类似的合成途径使用5-氟-2-硝基-苯胺作为原料合成实施例2的化合物,得到化合物2,为浅棕色固体:MS: $[M+1] = 328$. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (br dd, 1H, $J=2.5, 8.5\text{Hz}$), 7.77 (s, 1H), 7.62 (br dd, 1H, $J=5.0, 9.0\text{Hz}$), 7.35 (m, 1H), 4.45 (q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 2.45 (s, 3H), 1.45 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$).

[0595] 实施例3:化合物3的合成:

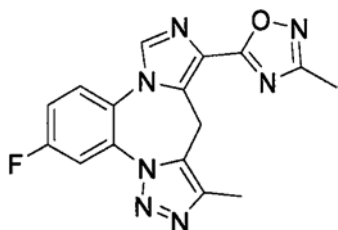
[0596]



[0597] 以如对实施例1所述的类似的合成途径使用2-硝基-苯胺作为原料来合成实施例3的化合物,得到化合物3,为淡黄色固体:MS: $[M+1] = 310$; $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 8.161 (br d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.81 (s, 1H), 7.66 (m, 3H), 4.45 (q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 2.45 (s, 3H), 1.46 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$).

[0598] 实施例4:化合物110的合成

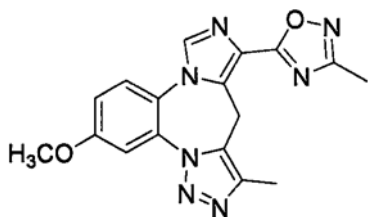
[0599]



[0600] 在使用前将乙酰胺肟在甲苯中共沸三次。向乙酰胺肟 (30mg, 0.4 mmol) 在 THF (1mL) 中的混悬液中加入在油分散液中的 NaH 60% (16 mg, 0.4mmol)。将该混悬液在室温搅拌 15min。加入酯化合物 2 (65mg, 0.2mmol)。将含该酯的小瓶用加入该反应混合物中的 THF (1mL) 冲洗。将得到的棕色混悬液在室温搅拌 30mins, 然后在 70°C 加热 2h 30min。将该混悬液用 MeOH 淬灭。将溶剂蒸发, 并将粗制的油状物经色谱纯化 (RediSep 4g 硅胶柱, 用 70% 在己烷中的 EtOAc 洗脱), 得到 28mg (41% 收率) 的产物。MS: $[M+1] = 338$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.92 (1H, dd, $J=2.5, 8.5\text{Hz}$), 7.90 (1H, s), 7.67 (1H, dd, $J=4.5, 9.5\text{Hz}$), 7.38 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.46 (3H, s)。

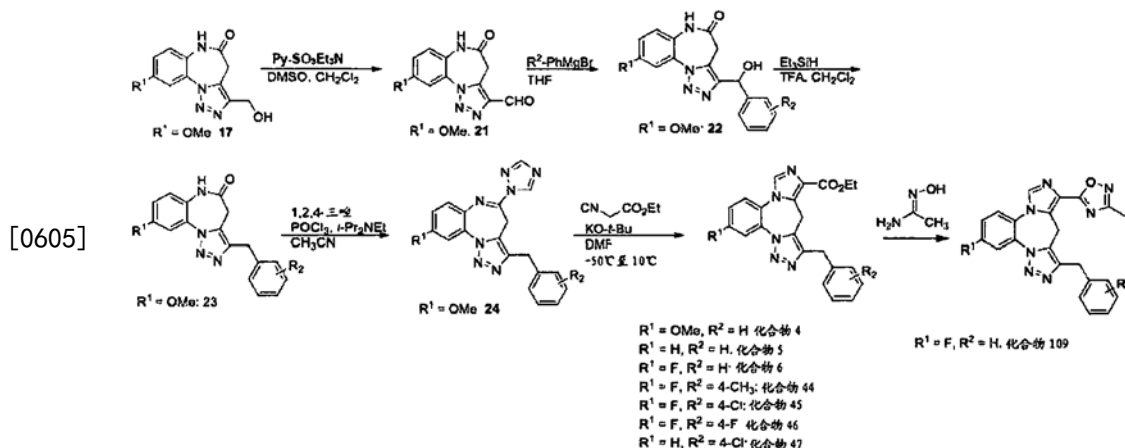
[0601] 实施例5:化合物167的合成

[0602]



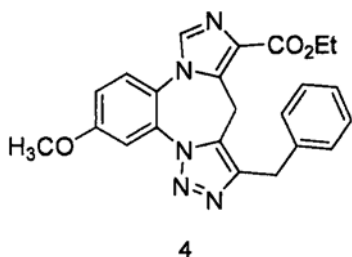
[0603] 从化合物1类似地制备该化合物,得到化合物167:MS: $[M+1] = 350$ 。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.87 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J=2.5, 9\text{Hz}$), 3.96 (3H, s), 2.5 (3H, s), 2.45 (3H, s)。

[0604] 方案12.



[0606] 实施例6: 化合物4的合成:

[0607]



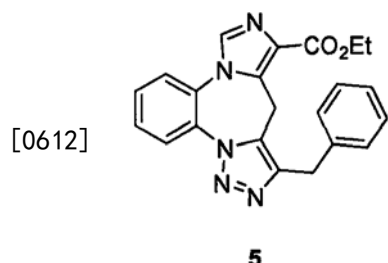
[0608] 向如实施例1中制备的化合物17 (260mg) 在DMSO (4mL) 和 CH_2Cl_2 (6mL) 中的溶液中加入 Et_3N (0.7mL, 5mmol), 随后加入 $\text{Py} \cdot \text{SO}_3$ (398mg, 2.5mmol)。将其在室温搅拌1h。将该反应混合物倾入水中, 并用 EtOAc 萃取三次。将合并的萃取物依次用 H_2O 、盐水洗涤, 并经 Na_2SO_4 干燥。过滤, 并浓缩, 得到198.5mg的粗制的醛21, 将其未经进一步纯化地使用。在 0°C 向醛21 (198.5mg, 0.77mmol) 在THF (10mL) 中的混悬液中滴加 PhMgBr (1M, 在THF中, 1.54mL, 1.54 mmol)。将其在 0°C 搅拌30min。加入饱和的 NH_4Cl 水溶液, 并将其用 EtOAc 萃取三次。

[0609] 将合并的萃取物用盐水洗涤, 并经 Na_2SO_4 干燥。过滤, 并浓缩, 得到252.9mg的苄醇22, 为棕色泡沫状固体。将其未经进一步纯化地用于下一个步骤。向带有 Et_3SiH (0.60mL, 3.76mmol) 的以上的粗制的醇22在 CH_2Cl_2 (8mL) 中的溶液中加入TFA (0.64mL, 8.27mmol)。将该反应溶液在室温搅拌4h。浓缩后, 将残余物经色谱纯化 (RediSep 12g 硅胶柱, 20%至80%在己烷中的 EtOAc), 得到34.1mg (收率12%, 4步骤) 还原的产物23, 为白色泡沫状固体。MS: $[M+1] = 321$ 。

[0610] 在分液瓶中在 0°C 将1,2,4-三唑 (27mg, 0.39mmol) 在 CH_3CN (0.5 mL) 中的溶液用 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (72 μL , 0.41mmol)、随后用 POCl_3 (11 μL , 0.12mmol) 处理。将该混合物在 0°C 搅拌2h。将

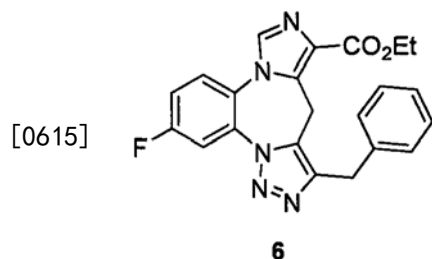
内酰胺物质23 (32.2mg, 0.1mmol, 固体) 一批次加入该反应混合物中, 并将其在80℃油浴中加热20h。将该混合物冷却至室温, 观察到有奶油状固体沉淀物。加入水 (0.5mL), 并将其在室温搅拌5min。通过过滤收集固体沉淀物, 并用0.5mL的水洗涤、随后在高真空下干燥, 得到15.8mg (收率42%) 的加合物24, 为类白色蓬松的固体。MS: $[M+1] = 372$ 。将KO-t-Bu (9.5mg, 85 μ mol) 在DMF (0.5mL) 中的溶液冷却至-50℃。滴加异氰基乙酸乙酯 (10.4 μ L, 95 μ mol)。将得到的混合物在-50℃搅拌1h。一批次加入三唑脒24 (15.8mg, 42 μ mol, 固体)。在1h内将搅拌的混合物升温至10℃, 并在10℃保持1h。加入饱和的NH₄Cl水溶液, 并将其用EtOAc萃取三次。将合并的萃取物依次用H₂O、盐水洗涤, 并经Na₂SO₄干燥。过滤, 并浓缩, 得到粗制的产物。色谱法 (RediSep 4g硅胶柱。溶剂A:1:1 v/v CH₂Cl₂/己烷, 溶剂B:EtOAc; 梯度洗脱剂: A至50%在A中的B) 得到16.8mg (收率95%) 实施例6的化合物, 为白色固体。MS: $[M+1] = 416$ 。¹H-NMR (500MHz, CDC13) δ : 7.74 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J=3.0Hz), 7.50 (d, 1H, J=9.0Hz), 7.30 (br d, 2H, J=7.0Hz), 7.29 (br d, 2H, 7.5Hz), 7.20 (m, 1H), 7.13 (dd, 1H, J=2.5, 9.0Hz), 4.41 (q, 2H, J=7.5Hz), 4.17 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.43 (t, 3H, 7.5Hz)。

[0611] 实施例7: 化合物5的合成:



[0613] 以如对实施例6所述的类似的合成途径使用2-硝基-苯胺作为原料合成实施例7的化合物, 得到化合物5, 为棕色固体: MS: $[M+1] = 386$ 。¹H-NMR (500MHz, CDC13) δ : 8.16 (br d, 1H, J=7.0Hz), 7.81 (s, 1H), 7.60-7.68 (m, 3H), 7.34 (br d, 2H, J=8.0Hz), 7.29 (br d, 2H, J=7.0Hz), 7.20 (m, 1H), 4.42 (q, 2H, J=7.0Hz), 4.18 (s, 2H), 1.44 (t, 3H, J=7.0Hz)。

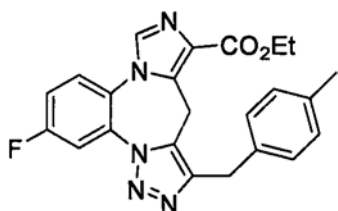
[0614] 实施例8: 化合物6的合成:



[0616] 以如对实施例6所述的类似的合成途径使用5-氟-2-硝基-苯胺作为原料合成实施例8的化合物, 得到化合物8, 为棕色固体: MS: $[M+1] = 404$ 。¹H-NMR (500MHz, CDC13) δ : 7.90 (dd, 1H, J=3.5, 8.5Hz), 7.77 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H, J=5.0, 10.5Hz), 7.28-7.37 (m, 5H), 7.21 (m, 1H), 4.43 (q, 2H, J=7.0Hz), 4.17 (s, 2H), 1.44 (t, 3H, J=7.0Hz)。

[0617] 实施例9: 化合物44的合成:

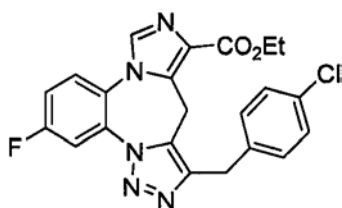
[0618]

**44**

[0619] 以如对实施例6所述的类似的合成途径使用5-氟-2-硝基-苯胺作为原料合成实施例9的化合物,得到微褐色固体实施例9的化合物:MS: $[M+1]=418$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 7.89 (br d, 1H, $J=9.5\text{Hz}$), 7.76 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H, $J=5.5, 10.0\text{Hz}$), 7.35 (br t, 1H, $J=6.0\text{Hz}$), 7.22 (br d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.09 (br d, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 4.43 (q, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 4.12 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.44 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$)。

[0620] 实施例10:化合物45的合成:

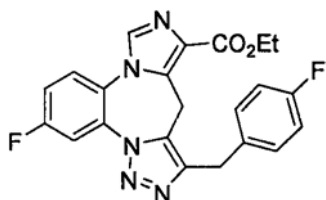
[0621]

**45**

[0622] 以如对实施例6所述的类似的合成途径使用5-氟-2-硝基-苯胺作为原料合成实施例10的化合物,得到微褐色固体实施例10的化合物:MS: $[M+1]=438$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (dd, 1H, $J=3.0, 8.0\text{Hz}$), 7.77 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H, $J=5.0, 9.0\text{Hz}$), 7.36 (m, 1H), 7.25 (br s, 4H), 4.42 (q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 4.14 (s, 2H), 1.44 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$)。

[0623] 实施例11:化合物46的合成:

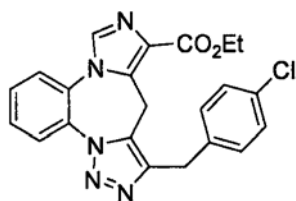
[0624]

**46**

[0625] 以如对实施例6所述的类似的合成途径使用5-氟-2-硝基-苯胺作为原料合成实施例11的化合物,得到实施例11的化合物,为微黄色固体:MS: $[M+1]=422$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (dd, 1H, $J=3.0, 8.5\text{Hz}$), 7.77 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H, $J=5.0, 9.0\text{Hz}$), 7.36 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 4.42 (q, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 4.14 (s, 2H), 1.44 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$)。

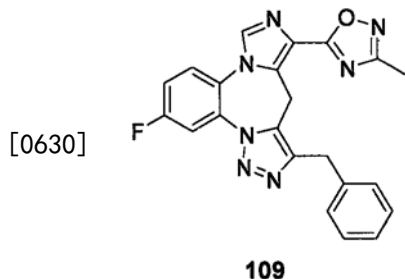
[0626] 实施例12:化合物47的合成:

[0627]

**47**

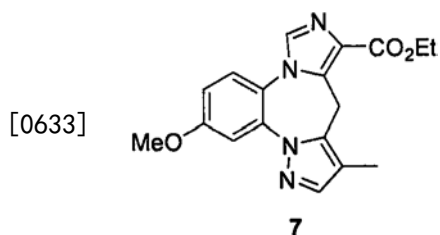
[0628] 以如对实施例6所述的类似的合成途径使用2-硝基-苯胺作为原料 合成实施例12的化合物,得到实施例12的化合物,为微黄色固体:MS: $[M+1] = 420$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 8.16 (br d, 1H, $J=7.0\text{Hz}$), 7.80 (s, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.25 (m, 4H), 4.41 (q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 4.14 (s, 2H), 1.44 (t, 3H, $J=8.0\text{Hz}$)。

[0629] 实施例13:化合物109的合成:



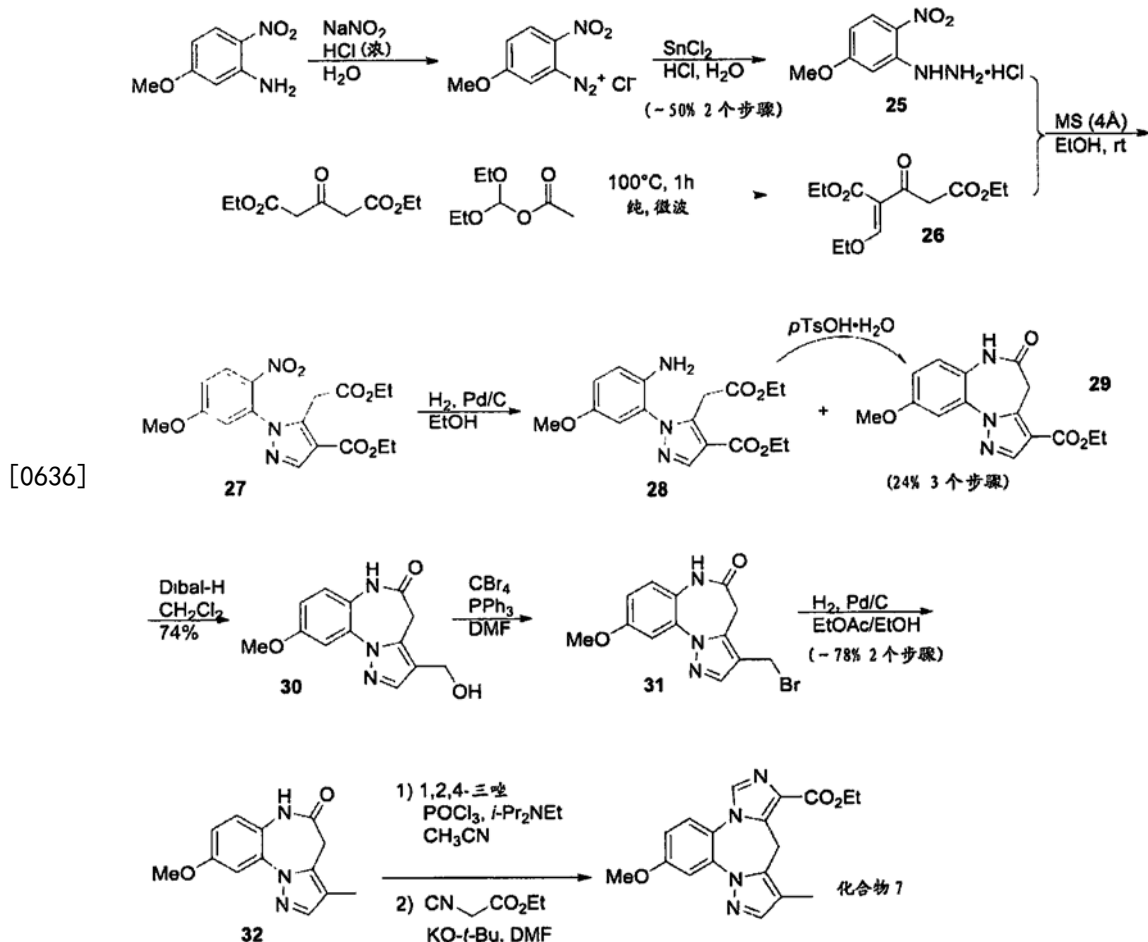
[0631] 将乙酰胺脒 (50mg, 0.67mmol) 与甲苯共沸3次。加入THF (5mL), 然后加入在油分散液中的NaH 60% (25mg, 0.62mmol)。将该混悬液 在室温搅拌30min。将2mL的该混悬液加入酯化合物6 (40mg, 0.099 mmol) 中, 并将得到的溶液在70℃加热3h。将该溶液用水淬灭。将该溶液用EtOAc萃取 (3x)。将合并的有机相用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥。过滤, 并浓缩, 得到粗制的产物。色谱法 (RediSep 12g硅胶柱。用50% 在己烷中的EtOAc洗脱) 得到6mg (收率20%) 的产物化合物109, 为黄色固体。MS: $[M+1] = 414$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.93 (1H, dd, $J=3, 8.5\text{Hz}$), 7.89 (1H, s), 7.65 (1H, dd, $J=5.5, 9\text{Hz}$), 7.38 (1H, m), 7.23 (5H, m), 4.2 (2H, s), 2.50 (3H, s)。

[0632] 实施例14:化合物7的合成:



[0634] 在0℃向5-甲氧基-2-硝基苯胺 (5g, 29.7mmol) 在HCl (浓盐酸, 12.9 mL) 中的搅拌的混合物中滴加 NaNO_2 (2.05g, 29.7mmol) 在 H_2O (8mL) 中的溶液。将内部温度保持在5℃之下。添加后, 在1h内将该混合物 升温至室温。将该混合物冷却至0℃, 并缓慢滴加 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (20.13g, 89.2mmol) 在HCl (浓盐酸, 13mL) 中的溶液。添加后, 将其在室温搅拌2h。通过过滤收集得到的黄色固体, 并用冷的 (0℃) 6N HCl洗涤。在真空干燥箱中干燥后, 得到3.245g (收率50%) 棕色固体, 为芳基肼 25。MS: $[M+\text{H}_2\text{O}+\text{Na}] = 224$ 。将1,3-丙酮二甲酸二乙酯 (2.426g, 12mmol) 和乙酸二乙氧基甲酯 (1.946g, 12mmol) 的混合物在分液瓶中用微波辐射在100℃加热1h。将该反应混合物在真空下浓缩, 并在真空下将残余的挥发性组分与甲苯 (5mL) 一起共蒸馏出, 得到缩合产物26, 将其直接用于下一个步骤中。

[0635] 方案13



[0637] 将来自以上步骤的产物26溶于EtOH (30mL) 中。加入分子筛 (4 Å, 2g) 和盐酸胍25 (2.19g, 10mmol)。将该混悬液在室温搅拌24h。将其经Celite过滤, 并将该固体用EtOAc (10mL X 3) 洗涤。将滤液浓缩。将残余物经色谱纯化 (RediSep 40g硅胶柱, 10%至40%在己烷中的 EtOAc), 得到2.091g吡咯27, 将其未经进一步纯化地用于下一个步骤。MS: [M+1] = 378。

[0638] 将27 (2.09g, 5.5mmol) 上的上述硝基在EtOH (40mL) 中用Pd/C (10重量%, 295mg, 0.28mmol) 在H₂ (气球) 下还原18h。将该混合物经Celite过滤。将滤液浓缩, 并将残余物经色谱纯化 (RediSep 24g硅胶柱, 己烷至50%在己烷中的EtOAc), 得到1.127g为未环化的产物28, 为黄色粘性油状物 ([M+1] = 348), 还有154mg环化的产物29, 为灰色固体 (MS: [M+1] = 302)。将在对二甲苯 (20mL) 中的未环化的苯胺28 (1.127g, 3.2mmol) 用催化量的对-TsOH·H₂O (15mg) 在140℃油浴中处理20h。将该反应混合物冷却, 浓缩, 并将残余物用冷的 (0℃) EtOAc 研磨。过滤, 得到559mg的内酰胺产物29, 为黄色固体。合并的所述内酰胺产物29的总重量是713mg (24%, 3步骤)。MS: [M+1] = 302。

[0639] 在-78℃向酯29 (566mg, 1.88mmol) 在CH₂Cl₂ (35mL) 中的混悬液中加入Dibal-H (1M 在己烷中, 6.60mL, 6.60mmol)。将该混悬液在-78℃搅拌10min。移去冷却浴, 并将其搅拌20min, 同时温度升至室温。这时, TLC显示~80%反应完成。将其冷却至-78℃, 并加入更多的Dibal-H (1M, 在己烷中, 1.0mL, 1.0mmol)。在-78℃搅拌30min后, LCMS显示反应进行至完成。通过加入罗谢尔盐水溶液 (20%)、随后加入EtOAc将该反应淬灭。将其在室温剧烈搅拌

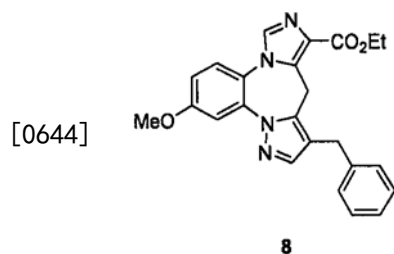
直至其变为澄清的 两层混合物。将各层分离,并将水层用EtOAc萃取三次。将合并的有机相用盐水洗涤,并经Na₂SO₄干燥。过滤,并浓缩,得到480mg的粗制的醇30,为微黄色固体。MS: [M+1] = 260。

[0640] 在30min内向醇30 (200mg, 0.77mmol) 和CBr₄ (640mg, 1.93 mmol) 在DMF (8mL) 中的溶液中缓慢加入PPh₃ (486mg, 1.85mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液。添加后,将其在室温搅拌30min。将水加入以淬灭该反应,并将该混合物用EtOAc萃取三次。将合并的萃取物依次用H₂O、盐水洗涤,并经Na₂SO₄干燥。过滤,并浓缩,得到粗制的产物。色谱法(RediSep 12g硅胶柱,溶剂A:1:1v/v CH₂Cl₂/己烷,溶剂B:EtOAc;梯度洗脱剂:10%至40%在A中的B)得到221mg的溴化物 31和Ph₃PO的混合物。

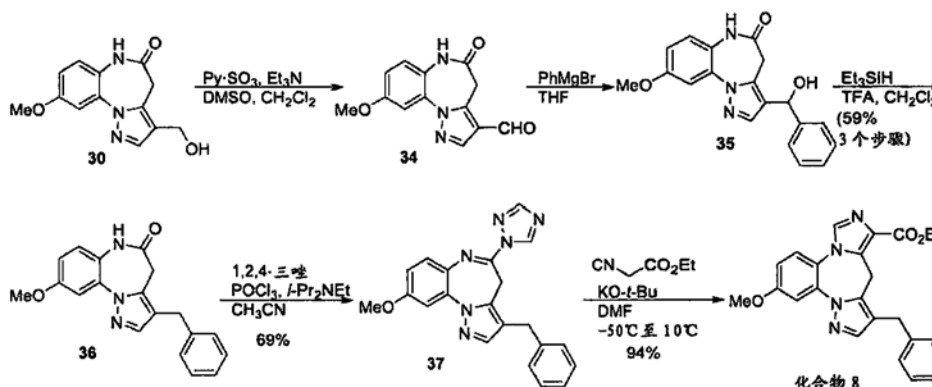
[0641] 将在EtOAc/EtOH (8mL/8mL) 中的以上混合物与Pd/C (10重量%, 200mg, 0.19mmol) 在H₂ (气球) 下搅拌1h。将其经Celite过滤。将滤液浓缩,并将残余物经色谱纯化(RediSep 12g硅胶柱,溶剂A:1:1 v/v CH₂Cl₂/己烷,溶剂B:EtOAc;梯度洗脱剂:10%至40%在A中的B)得到146mg的还原产物32 ([M+1] = 244) 和Ph₃PO的混合物。

[0642] 在0℃在分液瓶中将在CH₃CN (1mL) 中的1,2,4-三唑 (81mg, 1.17 mmol) 用*i*-Pr₂NEt (214μL, 1.23mmol)、随后用POCl₃ (34μL, 0.36mmol) 处理。将该溶液在0℃搅拌2h。一批次加入内酰胺32 (LCMS显示~60% 纯度), 并将得到的混悬液在80℃油浴中加热18h。将水加入以淬灭该反应。将其用EtOAc萃取三次。将合并的萃取物依次用H₂O、盐水洗涤,并经Na₂SO₄干燥。过滤,并浓缩,得到126.6mg粗制的产物33, 为黄色粘性物,将其直接用于下一个反应中。MS: [M+1] = 295。将KO⁻ *t*-Bu (97mg, 0.86mmol) 在DMF (1mL) 中的溶液冷却至-50℃。滴加异氰基乙酸乙酯 (104μL, 0.95mmol)。将该混合物在-50℃搅拌1h。滴加在DMF (1.5mL) 中的以上粗制的产物33。使该混合物升温至10℃, 并在10℃搅拌1h。加入饱和的NH₄Cl水溶液, 并将其用EtOAc萃取三次。将合并的萃取物依次用水、盐水洗涤,并经Na₂SO₄干燥。过滤,并浓缩,得到粗制的产物。色谱法(RediSep 12g硅胶柱,溶剂A:1:1v/v CH₂Cl₂/己烷,溶剂B:EtOAc;梯度洗脱剂:10%至40%在A中的B)得到22mg白色固体,将其进一步经制备型TLC (用1:1A/B显影) 纯化, 得到12.8mg的最终产物化合物7 (实施例14), 为白色固体。MS: [M+1] = 339。¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ: 7.70 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, 1H, J = 3.0Hz), 7.43 (d, 1H, J = 8.5Hz), 7.00 (dd, 1H, J = 2.5, 9.5Hz), 5.29 (br s, 1H), 4.44 (q, 2H, J = 7.0Hz), 3.92 (s, 3H), 3.55 (br s, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.45 (t, 3H, J = 7.0Hz)。

[0643] 实施例15: 化合物8的合成:



[0645] 方案14



[0646]

[0647] 向实施例14中制备的醇30 (261mg, 1.0mmol) 在DMSO (4mL) 和CH₂Cl₂ (6mL) 中的溶液中加入Et₃N (0.7mL, 5mmol), 随后加入Py · SO₃ (398mg, 2.5mmol)。将其在室温搅拌1h。将该反应混合物倾入水中, 并用EtOAc萃取三次。将合并的萃取物依次用H₂O、盐水洗涤, 并经Na₂SO₄干燥。过滤, 并浓缩, 得到226mg的粗制的醛34, 为黄色固体。将其未经纯化地用于下一个步骤。MS: [M+1] = 258。

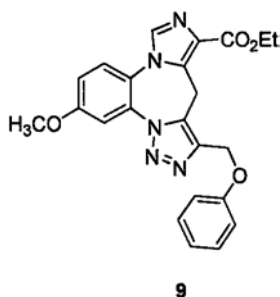
[0648] 在0℃向粗制的醛34 (202mg, 0.79mmol) 在THF (10mL) 中的混悬液中滴加PhMgBr (1M, 在THF中, 1.58mL, 1.58mmol)。将其在0℃搅拌30min。加入饱和的NH₄Cl水溶液, 并将其用EtOAc萃取三次。将合并的萃取物用盐水洗涤, 并经Na₂SO₄干燥。过滤, 并浓缩, 得到275mg粗制的产物35, 为黄色泡沫状固体, 将其未经纯化地用于下一个步骤中。

[0649] 向带有Et₃SiH (0.66mL, 4.10mmol) 的以上的粗制的醇35在CH₂Cl₂ (10mL) 中的溶液中加入TFA (0.70mL, 9.02mmol)。将该反应溶液在室温搅拌1h。浓缩后, 将残余物经色谱纯化 (RediSep 24g硅胶柱, 10%至50%在己烷中的EtOAc), 得到187.8mg (收率59%, 3步骤) 的产物36, 为灰色固体。MS: [M+1] = 320。

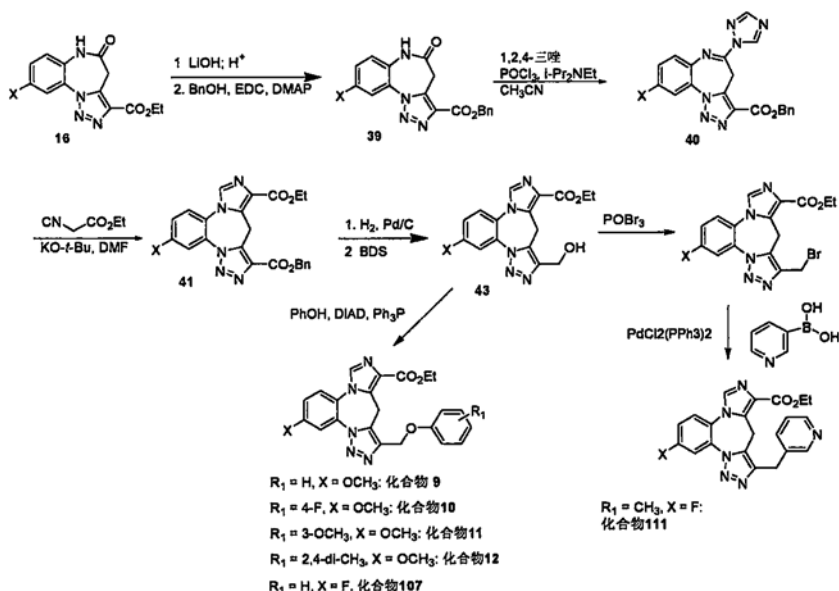
[0650] 在0℃在分液瓶中将1,2,4-三唑 (127mg, 1.83mmol) 在CH₃CN (1.6 mL) 中的溶液用i-Pr₂NEt (336μL, 1.93mmol)、随后用POCl₃ (53μL, 0.56mmol) 处理。将该混合物在0℃搅拌2h。将内酰胺36 (150mg, 0.47 mmol, 固体) 一批次加入该反应混合物中, 并将其在80℃油浴中加热18h。将该混合物冷却至室温, 并观测到固体沉淀物。加入水 (2.1mL), 并将其在室温搅拌10min。过滤, 用2mL的水洗涤固体, 随后在高真空下干燥, 得到118.8mg (收率69%) 的三唑脒37, 为类白色蓬松的固体。MS: [M+1] = 371。将KO-t-Bu (72mg, 0.64mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液冷却至-50℃。滴加异氰基乙酸乙酯 (77μL, 0.71mol)。将得到的混合物在-50℃搅拌1h。将三唑脒37 (118.8mg, 42μmol, 固体) 分批加入。在1h内将搅拌的混合物升温至10℃, 并在10℃保持1h。加入饱和的NH₄Cl水溶液, 并将其用EtOAc萃取三次。将合并的萃取物依次用H₂O、盐水洗涤, 并经Na₂SO₄干燥。过滤, 浓缩, 然后色谱法 (RediSep 12g硅胶柱。溶剂A: 1:1v/v CH₂Cl₂/己烷, 溶剂B: EtOAc; 梯度洗脱剂: A至40%在A中的B) 得到125.1mg (收率94%) 的化合物8, 为白色固体。MS: [M+1] = 415。¹H-NMR (500MHz; CDCl₃) δ: 7.72 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.44 (br d, 1H, J=9.5Hz), 7.29 (br d, 2H, J=7.5Hz), 7.20 (m, 3H), 7.01 (br d, 1H, J=7.5Hz), 5.30 (br s, 1H), 4.38 (q, 2H, J=7.0Hz), 3.92 (br s, 5H), 3.54 (br s, 1H), 1.41 (t, 3H, J=7.0Hz)。

[0651] 实施例16: 化合物9的合成:

[0652]



[0653] 方案15



[0654]

[0655] 在室温将LiOH(1.09g, 45.5mmol)加入酯16(在实施例1中制备)(2.75g, 9.10mmol)在THF(24mL)和水(20mL)中的搅拌的溶液中。加入 MeOH(4mL), 并在室温继续搅拌2h, 这时LCMS显示酯完全消耗。在真空下浓缩后, 通过加入2N HCl(20mL)将该反应混合物酸化至pH 3-4。搅拌20min后, 将该反应混合物冷却至0℃, 通过过滤收集固体沉淀物, 用3-4ml水洗涤, 并干燥, 得到1.59g(64%)的相应的酸38, 为浅灰色固体。MS: [M+1]=275。向在DCM(30ml)中混悬并搅拌的酸38(1.59g, 5.8mmol)中加入EDC(5.6g, 29.2mmol)、苄醇(2.5g, 23.2 mmol)和DMAP(3.54g, 29.2mmol)。在室温搅拌3天后, 将该反应混合物在真空下浓缩。将水(80mL)加入该浆体中, 随后加入乙醚(40mL), 并将该混合物剧烈搅拌40min, 这时该浆体转化为沉淀, 通过吸滤收集。将该固体用水和少量的乙醚洗涤, 并干燥, 得到1.65g(78%)苄酯39, 为白色固体。MS: [M+1]=365。

[0656] 在0℃将在CH₃CN(15mL)中的化合物1,2,4-三唑(1.22g, 17.7 mmol)用i-Pr₂NEt(3.24mL, 18.6mmol)、随后用POCl₃(0.507mL, 5.44 mmol)处理。将该溶液在0℃搅拌2h。将苄酯39(1.65g, 4.53mmol)分批加入, 并将得到的混悬液在80℃油浴中加热18h。LCMS显示保留有5-10%起始的内酰胺。在分液瓶中, 将在CH₃CN(3.8mL)中的1,2,4-三唑(307mg, 总共4.9当量)用i-Pr₂NEt(0.82mL, 总共5.1当量)和POCl₃(0.127mL; 总共1.5当量)在0℃处理2h。将得到的澄清溶液转移至以上的反应混合物中。在80℃加热2h后, 将该反应冷却至室温, 将水缓慢加入以淬灭该反应(10min)。在冰浴中冷却后, 通过过滤收集形成的固体, 用水(5ml)洗涤, 并干燥, 得到1.61g(86%)的产物40, 为浅黄色固体。MS: [M+1]=416。

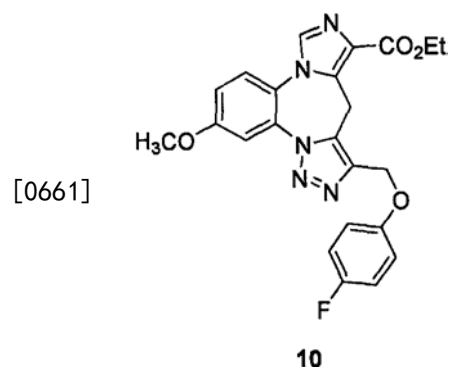
[0657] 将KO-t-Bu(0.739g, 6.59mmol)在DMF(11mL)中的溶液冷却至-50℃。滴加异氰基

乙酸乙酯 (0.810mL, 7.00mmol)。将该混合物在 -50°C 搅拌1h。加入以上的三唑中间体40 (1.61g, 3.87mmol)。将该混合物 在 -50°C 搅拌30min, 并历经4-5h缓慢升温至室温。加入饱和的 NH_4Cl 水溶液 (10mL)、随后加入EtOAc (10mL)。将该混合物声波处理以分解 大块固体, 然后彻底搅拌30min。通过过滤收集沉淀物, 用水、 Et_2O 洗涤, 并干燥, 得到粗制的产物, 为白色固体。将滤液在水和EtOAc 之间分配; 分离水层, 并用EtOAc萃取两次; 将合并的EtOAc 层用盐 水洗涤, 并经 MgSO_4 干燥。过滤, 并除去溶剂, 得到固体残余物, 将 其与上文得到的固体合并用于色谱纯化 (使用RediSep 24g硅胶柱, 用 0.5至5%在DCM中的MeOH梯度洗脱), 得到1.78g (100%) 咪唑41, 为白色固体。MS: $[\text{M}+1]=460$ 。将苄酯41 (1.78g, 3.87mmol) 在催化 量的10%碳载Pd的存在下、在THF (40mL)、MeOH (20mL) 和EtOAc (20mL) 的溶剂混合液中 氢解 (氢气球) 20h。LCMS显示原料完全消失。经Celite过滤除去固体催化剂, 并用足量的 30%在DCM中的MeOH 重复清洗直至回收几乎所有产物 (TLC监测)。将含产物的滤液在真空 下 浓缩, 得到1.22g (85%) 酸产物42, 为微黄色固体。MS: $[\text{M}+1]=370$ 。

[0658] 在 0°C 向在THF (25mL) 中混悬并搅拌的酸42 (1.22g, 3.30mmol) 中滴加硼烷二甲硫 醚复合物 (2M THF; 19mL, 38mmol)。除去冰浴, 并将该反应混合物在室温搅拌16h。在冰浴中 冷却后, 将该反应用 MeOH (20mL) 小心地淬灭, 然后在室温搅拌过夜。在真空下除去溶剂。 在真空下再进行两次MeOH的加入和除去。ISCO纯化 (RediSep 24g柱) 使用1至8%在DCM中 的MeOH梯度洗脱, 得到0.625g (53%) 醇产物 43, 为白色固体。MS: $[\text{M}+1]=356$ 。

[0659] 在 0°C 将偶氮二甲酸二异丙酯 (48.3mg, 0.233mmol) 滴加至中醇43 (37.5mg, 0.106mmol)、苯酚 (14.9mg, 0.158mmol) 和 Ph_3P (55.6mg, 0.212mmol) 在无水THF (0.8mL) 的 搅拌的溶液中。除去冰浴, 并在室 温继续搅拌16h。LCMS显示起始的醇完全消失。将该反应 混合物在饱 和的 NaHCO_3 和EtOAc之间分配。将有机层分离, 并用水、盐水洗涤, 并经 MgSO_4 干 燥。通过两个相继的制备型TLC (4%在DCM中的 MeOH, 和己烷/EtOAc/MeOH=47.5/47.5/5, v/v/v) 从该反应混合物 分离所需产物, 得到5.3mg (12%) 的产物, 为化合物9, 为白色固体。 MS: $[\text{M}+1]=432$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 7.77 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 7.53 (d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 7.31 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H, $J=3.0, 8.5\text{Hz}$), 7.08 (d, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 6.99 (t, 1H, $J=6.5\text{Hz}$), 5.30 (s, 2H), 4.40 (q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 3.96 (s, 3H), 1.38 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$)。

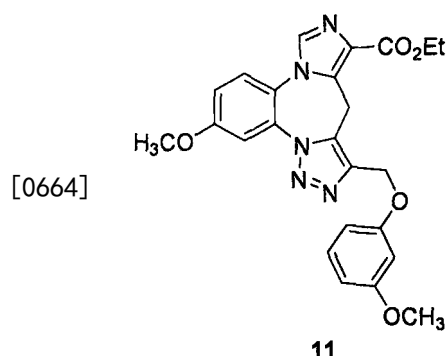
[0660] 实施例17: 化合物10的合成:



[0662] 以如对实施例16所述的类似的合成途径在最终的步骤中使用4-氟- 苯酚来合成 实施例17的化合物, 得到化合物10 (4.9mg), 为白色固体: MS: $[\text{M}+1]=450$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 7.76 (s, 1H), 7.64 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 7.53 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.17 (dd, 1H, $J=2.5, 8.0\text{Hz}$), 7.01 (m, 4H), 5.26 (s, 2H), 4.40 (q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 3.96 (s, 3H), 1.40 (t, 3H, J

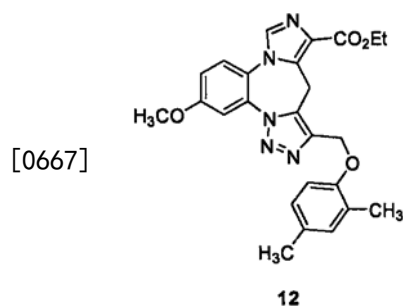
=7.0Hz)。

[0663] 实施例18:化合物11的合成:



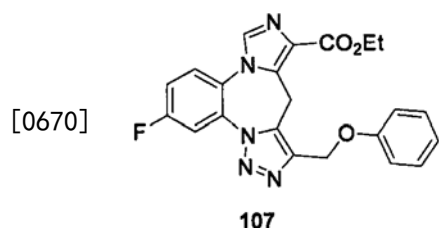
[0665] 以如对实施例16所述的类似的合成途径在最终的步骤中使用3-甲氧基-苯酚来合成实施例18的化合物,得到化合物11 (6.1mg),为白色 固体:MS: [M+1] = 462。¹H-NMR (500MHz, CDC13) δ : 7.76 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J=2.5Hz), 7.53 (d, 1H, J=9.0Hz), 7.15-7.22 (m, 2H), 6.67 (m, 2H), 6.55 (br dd, 1H, J=2.5, 8.0Hz), 5.28 (s, 2H), 4.39 (q, 2H, J=7.0 Hz), 3.96 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 1.39 (t, 3H, J=7.0Hz)。

[0666] 实施例19:化合物12的合成:



[0668] 以如对实施例16所述的类似的合成途径在最终的步骤中使用2,4-二甲苯酚来合成实施例19的化合物,得到化合物12 (3.1mg),为白色 固体:MS: [M+1] = 460。¹H-NMR (500MHz, CDC13) δ : 7.76 (s, 1H), 7.65 (d, 1H, J=3.0Hz), 7.53 (d, 1H, J=9.0Hz), 7.17 (dd, 1H, J=2.5, 8.5 Hz), 6.98 (m, 3H), 5.26 (s, 2H), 4.37 (q, 2H, J=7.0Hz), 3.96 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.36 (t, 3H, J=7.0Hz)。

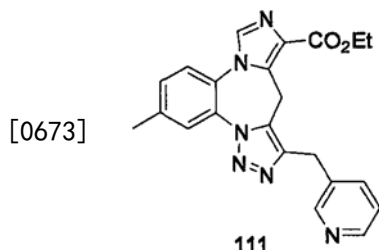
[0669] 实施例20:化合物107的合成:



[0671] 向醇43 (其中X=F) (以与其中X=OCH₃的实施例相同的方式制备) (60mg, 0.17mmol) 在THF (0.8mL) 中的溶液中加入苯酚 (30mg, 0.32 mmol)、三苯基膦 (84mg, 0.32mmol)。将该反应混合物在室温搅拌15 min。然后将其用冰浴冷却,缓慢加入在THF (0.2mL) 中的DIAD (64 μ L, 0.32mmol)。除去冰浴,并将该反应混合物在室温搅拌18h。LCMS显示仍然存在一些原料。将苯酚 (10mg)、三苯基膦 (28mg) 和DIAD (21 μ L) 加入该反应混合物中,并再搅拌1小时。将溶剂蒸发,并将粗制的 物质经色谱 (RediSep 12g硅胶柱。洗脱溶

剂:EtOAc)和制备型TLC(洗脱溶剂:5%MeOH/47.5%EtOAc/47.5%己烷)纯化,得到11.4mg(收率 16%)的产物化合物107。 $[M+1]=421$ 。 1H NMR($CDCl_3$) δ 7.92(1H,dd, $J=3.5, 8.5$ Hz), 7.80(1H,s), 7.63(1H,dd, $J=5, 10$ Hz), 7.38(1H,m), 7.31(2H,t, $J=8.5$ Hz), 7.07(2H,d, $J=8.5$ Hz), 7.00(1H,t, $J=8.5$ Hz), 5.3(2H,s), 4.39(2H,q, $J=7$ Hz), 1.38(3H,t, $J=7$ Hz)。

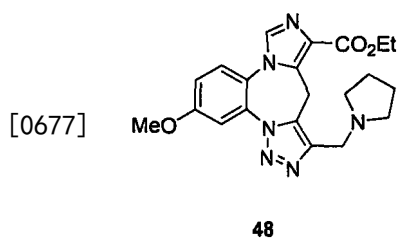
[0672] 实施例21:化合物111的合成:



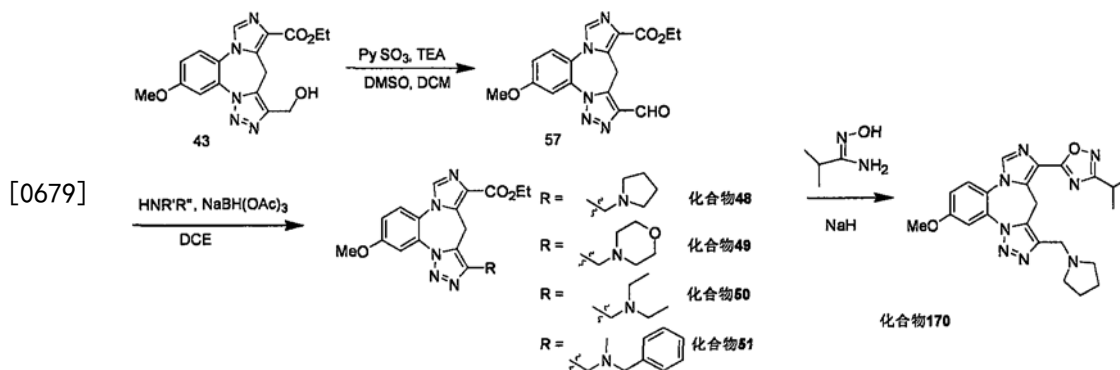
[0674] 向醇43(X=Me)(160mg,0.47mmol)在乙腈(9mL)中的混悬液中加入POBr₃(405mg, 1.41mmol)。将该反应混合物在80℃加热5h。将该反应混合物用冰浴冷却,并加入饱和的NaHCO₃水溶液。将得到的溶液用DCM萃取(3X)。将合并的有机相用盐水洗涤,并经MgSO₄干燥。将溶剂浓缩,得到166mg所需产物,88%收率, $[M+1]=403$ 。

[0675] 向上述烷基溴化物衍生物(30mg;0.075mmol)在去氧的DME(2.7 mL)中的混悬液中加入3-吡啶硼酸(14mg,0.11mmol)和2M Na₂CO₃溶液(0.22mL,0.44mmol)。将该混悬液在室温搅拌5min,然后加入PdCl₂(PPh₃)₂(10mg,0.015mmol)。将该混悬液在MW下在85℃加热1小时。将该反应混合物冷却,用水稀释,并用EtOAc萃取(两次)。将合并的萃取物用盐水洗涤,并经MgSO₄干燥。过滤,并浓缩,得到粗制的产物,将其经2个制备型TLC纯化(洗脱系统:3%在DCM中的MeOH),得到5.3mg(收率18%)的产物化合物111。MS: $[M+1]=401$ 。 1H NMR($CDCl_3$) δ 8.66(1H,bs), 8.48(1H,bs), 7.96(1H,s), 7.79(1H,s), 7.66(1H,d, $J=8$ Hz), 7.50(1H,d, $J=8$ Hz), 7.43(1H,d, $J=7$ Hz), 7.23(1H,m), 4.42(2H,q, $J=7$ Hz), 4.18(2H,s), 2.54(3H,s), 1.44(3H,t, $J=7$ Hz)。

[0676] 实施例22:化合物48的合成:



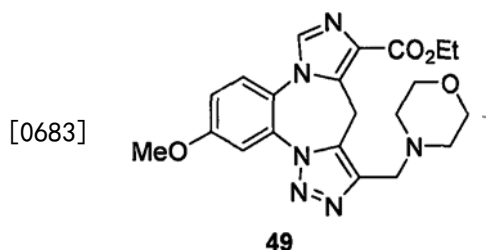
[0678] 方案16



[0680] 在室温向在DMSO (1mL) 和二氯甲烷 (2.5mL) 中搅拌的醇43 (186 mg, 0.523mmol) 中加入三乙胺 (0.394mL, 2.82mmol) 和吡啶三氧化硫 复合物 (225mg, 1.41mmol)。搅拌3h后, 将该反应用水淬灭 (5mL), 并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机溶液用水、盐水洗涤, 并经MgSO₄干燥。将醛产物57经ISCO快速柱色谱 (RediSep 4g柱) 使用0.5至8% 在DCM中的MeOH梯度洗脱分离。得到84.4mg (46%) 微黄色泡沫状 固体。MS: [M+1]=354。

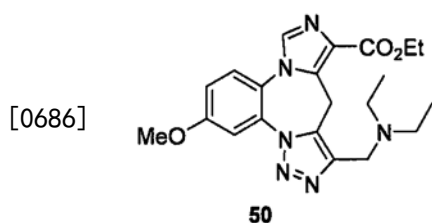
[0681] 在室温向醛57 (15.5mg, 0.0439mmol) 在1,2-二氯乙烷 (0.3mL) 中的搅拌的溶液中加入吡咯烷 (5.5uL, 0.0658mmol)。搅拌2min后, 溶液 变为澄清, 加入NaBH(OAc)₃ (14.4mg)。将该反应混合物搅拌4h, 用 饱和的NaHCO₃淬灭, 并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 并经Na₂SO₄干燥。经制备型TLC用10%在DCM中的MeOH 洗脱, 得到13.1mg (73%) 所需化合物48, 为澄清的薄膜样固体。MS: [M+1]=409。¹H-NMR (500MHz, CDC13) δ : 7.74 (s, 1H), 7.62 (d, 1H, J=3.0Hz), 7.51 (d, 1H, J=9.0Hz), 7.14 (dd, 1H, J=3.5, 9.0Hz), 4.42 (q, 2H, J=6.5Hz), 3.94 (s, 3H), 3.87 (br s, 2H), 2.65 (br s, 4H), 1.79 (br s, 4H), 1.44 (t, 3H, J=7.0Hz)。

[0682] 实施例23: 化合物49的合成:



[0684] 以如对实施例22所述的类似的合成途径在最终的步骤中使用吗啉 来合成实施例23的化合物, 得到实施例23的化合物, 为澄清的薄膜样 固体: MS: [M+1]=425。¹H-NMR (500MHz, CDC13) δ : 7.75 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J=3.0Hz), 7.52 (d, 1H, J=9.5Hz), 7.15 (dd, 1H, J=3.0, 9.0Hz), 4.42 (q, 2H, J=7.5Hz), 3.95 (s, 3H), 3.76 (br s, 2H), 3.71 (br s, 4H), 2.57 (br s, 4H), 1.44 (t, 3H, J=8.0Hz)。

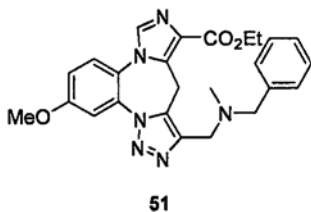
[0685] 实施例24: 化合物50的合成:



[0687] 以如对实施例22所述的类似的合成途径在最终的步骤中使用二乙 胺来合成实施例24的化合物, 得到实施例24的化合物, 为澄清的薄膜 样固体: MS: [M+1]=411。¹H-NMR (500MHz, CDC13) δ : 7.74 (s, 1H), 7.64 (br d, 1H, J=3.0Hz), 7.51 (d, 1H, J=9.0Hz), 7.15 (dd, 1H, J=2.5, 9.0 Hz), 4.43 (q, 2H, J=6.5Hz), 3.96 (s, 3H), 3.86 (br s, 2H), 2.64 (br s, 4H), 1.44 (t, 3H, J=8.5Hz), 1.15 (br s, 6H)。

[0688] 实施例25: 化合物51的合成:

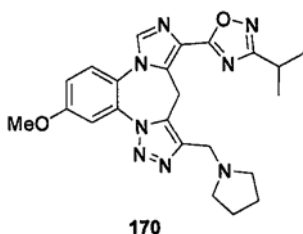
[0689]



[0690] 以如对实施例22所述的类似的合成途径在最终的步骤中使用甲基 苄基胺来合成实施例25的化合物,得到实施例25的化合物,为澄清的 薄膜样固体:MS: [M+1] = 459。¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ: 7.75 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J = 3.0Hz), 7.51 (d, 1H, J = 8.5Hz), 7.36 (br d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.30 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H, J = 3.0, 9.0Hz), 4.38 (q, 2H, J = 7.5Hz), 3.95 (s, 3H), 3.85 (br s, 2H), 3.63 (br s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.41 (t, 3H, J = 7.0Hz)。

[0691] 实施例26: 化合物170的合成:

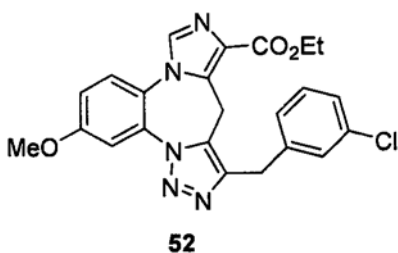
[0692]



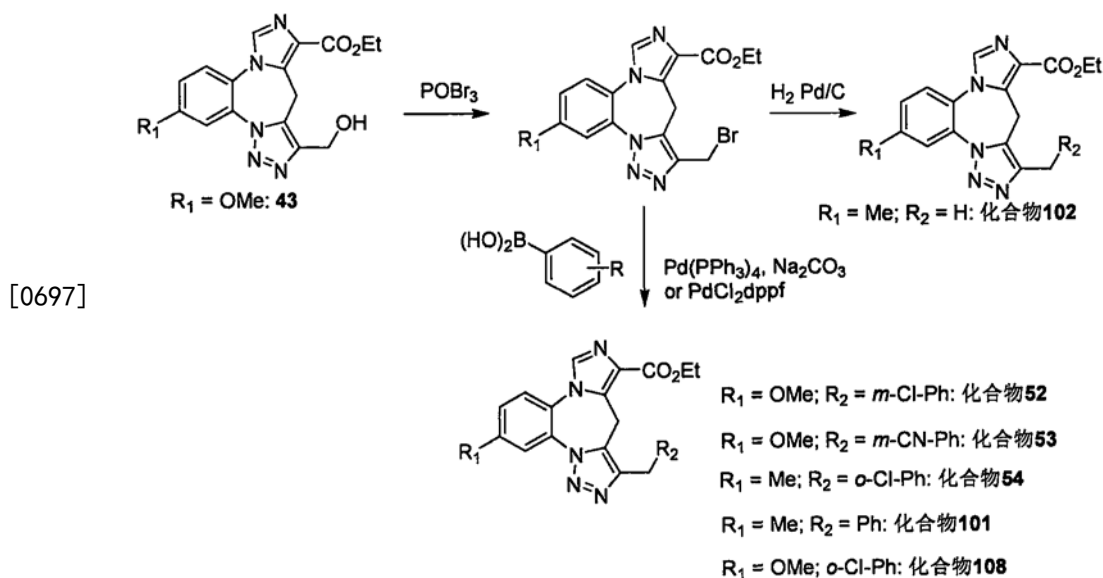
[0693] 将异丁脒脒 (Isobutyramidoxime) (41.8mg, 0.41mmol) 和酯48 (27.9 mg, 0.0683mmol) 在圆底烧瓶中在甲苯中在Rotavap共沸若干次,混悬 于无水THF (0.6mL) 中,然后冷却至0℃。加入NaH (60%油分散液; 10.9mg, 0.273mmol)。除去冰浴,将该反应混合物在室温搅拌20min, 随后在70℃加热6小时,并冷却。加入水 (4mL), 并将该混合物用EtOAc 萃取三次。将合并的有机溶液用盐水洗涤,并经MgSO₄干燥。经制备 型TLC (10%在EtOAc中的MeOH洗脱), 得到10.4mg (34%) 所需 产物化合物170,为澄清的薄膜样固体。MS: [M+1] = 447。

[0694] 实施例27: 化合物52的合成:

[0695]



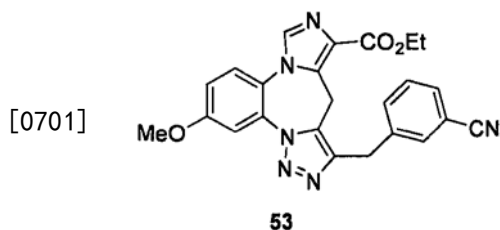
[0696] 方案17



[0698] 将起始的醇43 (160mg, 0.45mmol) 用三溴氧磷 (400mg, 1.4mmol) 在乙腈 (10ml) 在 80℃ 处理 5h。然后将反应混合物冷却至 0℃, 用饱和的 NaHCO_3 淬灭, 并用二氯甲烷萃取两次。将合并的二氯甲烷溶液用盐水洗涤, 并经 MgSO_4 干燥。过滤, 并在真空下除去溶剂, 得到 173.3 mg (92%) 的溴化物, 为微黄色泡沫状固体。MS: $[M+1] = 418$ 。

[0699] 向溴化物 (55mg, 0.131mmol) 在二甲氧基乙烷 (2ml; 脱气的) 中的混悬液中加入 2M Na_2CO_3 (0.39ml, 0.78mmol) 和 3-氯苯基硼酸 (42.2 mg, 0.27mmol)。将该反应混合物在室温搅拌 2min, 然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (75mg, 0.065mmol), 并将该混悬液在 85℃ 油浴中加热 90min。冷却后, 将该反应混合物用 EtOAc 稀释, 并用盐水洗涤。将水层分离, 并用 EtOAc 萃取三次。将所有的有机层合并, 并经 Na_2SO_4 干燥, 然后过滤, 并在真空下除去溶剂。将产物经连续的制备型 TLC 纯化 (使用在 EtOAc 中的 20% 己烷, 随后用 5% 在 DCM 中的 MeOH) 而分离。得到 9.6mg 产物 (化合物 52), 为微褐色固体。MS: $[M+1] = 450$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 7.75 (s, 1H), 7.64 (d, 1H, $J = 3.0\text{Hz}$), 7.51 (d, 1H, $J = 9.5\text{Hz}$), 7.31 (br s, 1H), 7.23 (br s, 1H), 7.17 (m, 3H), 4.43 (q, 2H, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.15 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.44 (t, 3H, $J = 8.0\text{Hz}$)。

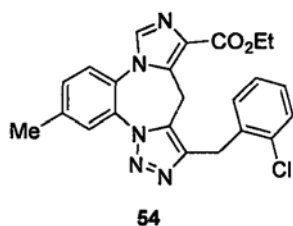
[0700] 实施例 28: 化合物 53 的合成:



[0702] 以如实施例 27 所述的类似的合成途径在最终的步骤中使用 3-氰基苯基硼酸来合成实施例 28 的化合物, 得到实施例 28 的化合物, 为微褐色固体。MS: $[M+1] = 441$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 7.75 (s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.64 (d, 1H, $J = 3.0\text{Hz}$), 7.61 (br d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.39 (t, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.16 (dd, 1H, $J = 3.5, 9.5\text{Hz}$), 4.45 (q, 2H, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.20 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.45 (t, 3H, $J = 7.0\text{Hz}$)。

[0703] 实施例 29: 化合物 54 的合成:

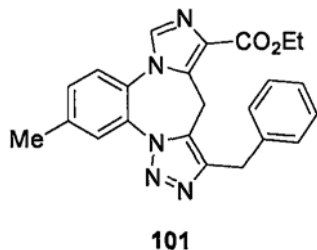
[0704]



[0705] 以如对实施例27所述的类似的合成途径从醇(其中R₁=甲基)起始 并在最终的步骤中使用2-氯苯基硼酸来合成实施例29的化合物,得到 实施例29的化合物,为微褐色固体:MS: [M+1]=434。

[0706] 实施例30:化合物101的合成:

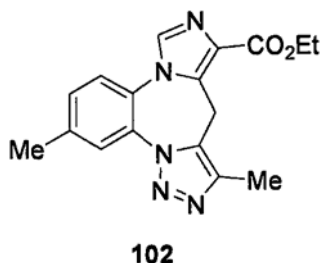
[0707]



[0708] 以如对实施例27所述的类似的合成途径从醇(其中R₁=甲基)起始 并在最终的步骤中使用苯基硼酸来合成实施例30的化合物,得到实施 例30的化合物,为微褐色固体产物,将其经色谱(RediSep 4g硅胶柱,洗脱溶剂:EtOAc)纯化、然后经制备型TLC(洗脱系统:40%DCM/40% 己烷/17%EtOAc/3%MeOH)纯化,得到5.9mg(收率31%)的产物化 合物101。MS: [M+1]=402。¹H NMR (CDCl₃) δ7.96 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.55 (1H, m), 7.47 (1H, m), 7.32 (5H, m), 4.41 (2H, q, J=7Hz), 4.17 (2H, s), 2.53 (3H, s), 1.43 (3H, t, J=7Hz)。

[0709] 实施例31:化合物102的合成:

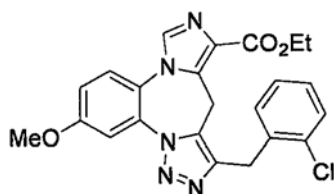
[0710]



[0711] 向溴化物在EtOAc (2mL) 和MeOH (2mL) 中的混悬液中加入10% 活性Pd/C (5mg)。将该混悬液在氢气气氛下搅拌48h。将该溶液经celite 过滤。将滤液浓缩,并经色谱纯化(RediSep 4g硅胶柱。洗脱溶剂: EtOAc),得到15.9mg (33%) 所需产物化合物102。MS: [M+1]=324。¹H NMR (CDCl₃) δ7.96 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.49 (1H, d, J=9Hz), 7.42 (1H, d, J=8Hz), 4.43 (2H, q, J=7.5Hz), 2.53 (3H, s), 2.44 (3H, s), 1.45 (3H, t, J=7.5Hz)。

[0712] 实施例32:化合物108的合成:

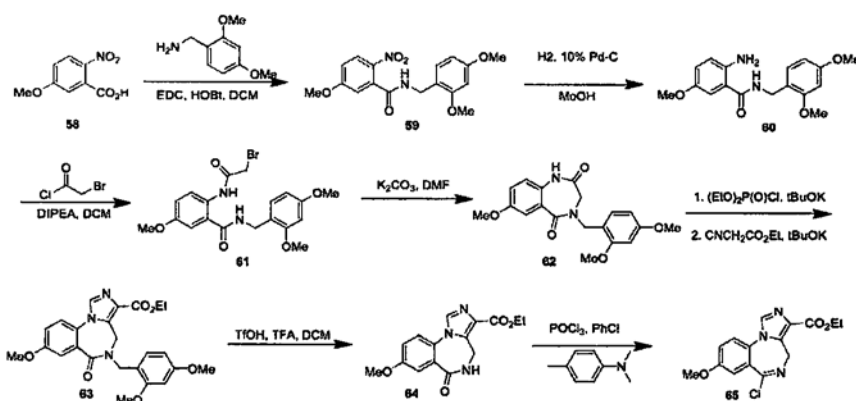
[0713]



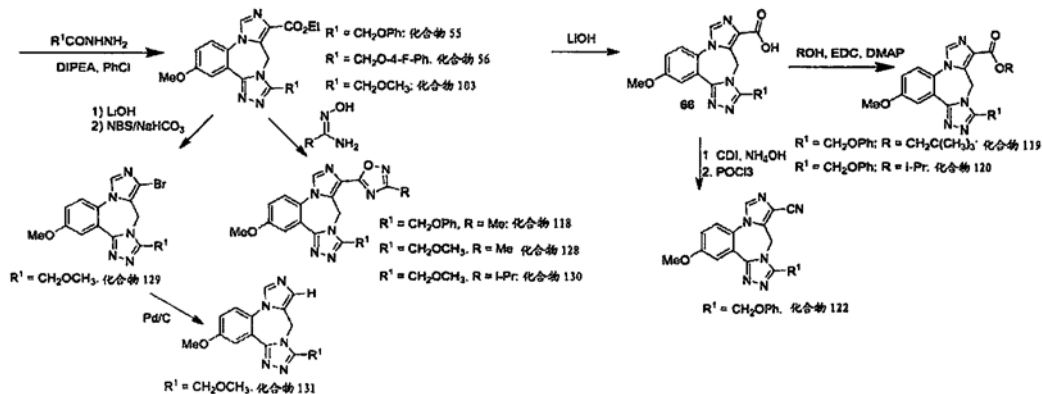
108

[0714] 向溴化物衍生物 (其中 $R_1=OMe$) (18mg; 0.043mmol) 在去氧的 DME (2mL) 中的混悬液中加入2-氯苯基硼酸 (10mg, 0.065mmol) 和2M Na_2CO_3 溶液 (0.13mL, 0.26mmol)。将该混悬液在室温搅拌15min, 然后加入 $PdCl_2dppf$ (7mg, 0.009mmol)。将该混悬液在油浴中在85°C 加热1小时。将该反应混合物用水稀释, 并用EtOAc萃取 (两次)。将合并的萃取物用盐水洗涤, 并经 Na_2SO_4 干燥。过滤, 并浓缩, 得到粗制的产物, 将其纯化经制备型TLC (洗脱系统: 5% MeOH/47.5% Hex/47.5% EtOAc), 得到3.5mg (收率18%) 的产物化合物108。MS: $[M+1]=451$ 。 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.77 (1H, s), 7.63 (1H, d, $J=3$ Hz), 7.52 (1H, d, $J=11.5$ Hz), 7.36 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.18 (2H, m), 7.14 (1H, dd, $J=3, 9$ Hz), 4.38 (2H, q, $J=7$ Hz), 4.27 (2H, s), 3.94 (3H, s), 1.41 (3H, t, $J=7$ Hz)。

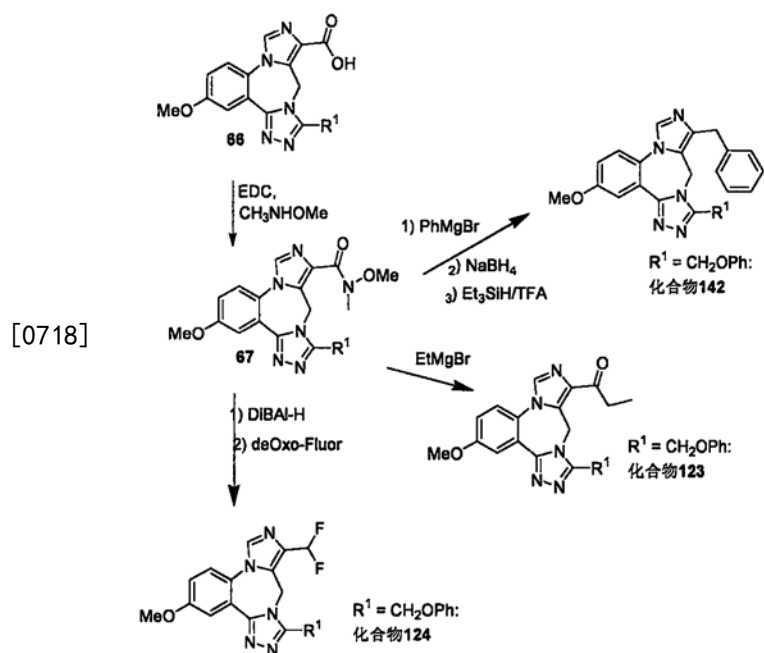
[0715] 方案18a



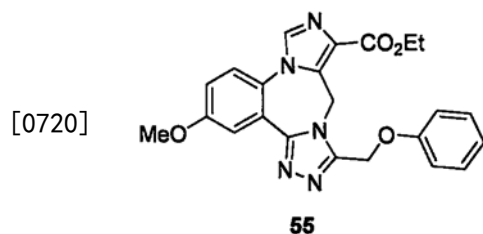
[0716]



[0717] 方案18b



[0719] 实施例33:化合物55的合成:



[0721] 向化合物58 (6.6g, 33.5mmol) 在二氯甲烷 (100mL) 中的溶液中加入DIPEA (8.65g, 67mmol)、HOBt (5.4g, 36.85mmol) 和EDCI (9.6g, 50.3mmol)。搅拌约15min后,在氮气气氛下向该均相的反应混合物中滴加2,4-二甲氧基苄基胺 (5.6g, 33.5mmol) 在二氯甲烷 (50mL) 中的溶液。将得到的混合物在氮气气氛下在室温搅拌16h。将该反应混合物用 1N NaOH (100mL)、水 (100mL) 和盐水 (100mL) 连续洗涤。然后将有机相经 Na_2SO_4 干燥,并蒸发,得到粗制的固体产物59,将其从乙醚中结晶。过滤和敞口抽滤干燥,得到类白色固体纯产物9.8g (96%), (MS: $[\text{M}+1] = 347$)。

[0722] 向化合物59 (9.8g, 28.3mmol) 在MeOH/EtOAc (1:1, 100mL) 中的溶液中加入10%的湿的Pd-C (1.8g, 10%mmol)。连续进行三次抽真空和氮气净化后,将该非均相的反应混合物在环境压力下进行气球氢化,直至停止吸收氢气,约4h。将该反应混合物经celite垫过滤,并蒸发,得到纯净的所需产物60,为棕色油状物,8.63g (96%), (MS: $[\text{M}+1 = 317]$)。将该产物直接用于下一个步骤。

[0723] 向化合物60 (8.63g, 27.3mmol) 在二氯甲烷 (100mL) 中的溶液中加入三乙胺 (5.5g, 54.6mmol)。将该混合物用冰浴冷却,并在氮气气氛下用溴乙酰氯 (5.2g, 32.76mmol) 处理。除去冰浴,并将该混合物放置搅拌18h。将该反应混合物用饱和的 NaHCO_3 (100mL)、水 (100mL) 和盐水 (100mL) 连续洗涤。然后将有机相经 Na_2SO_4 干燥,并蒸发,得到粗制的固体产物61。将粗制的产物从甲醇中结晶,过滤,并干燥,得到棕色固体纯产物10.3g (87%), [MS: 439]。

[0724] 向化合物61 (10g, 22.9mmol) 在DMF (1000mL) 中的溶液中加入 K_2CO_3 (4.8g,

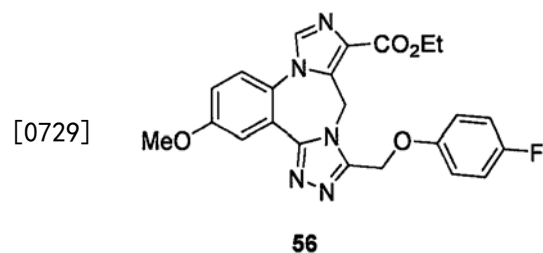
45.8mmol)。将该混合物在50℃加热24h。LCMS显示 完全转化为所需产物。将该混合物冷却至室温,并将无机固体过滤。将 溶剂在高真空下除去。将得到的粗制的产物62从甲醇中结晶,过滤,并干燥,得到纯的棕色固体产物6.4g (78%), (MS: [M+1]=357)。

[0725] 在-20℃向溶于2.5:1 THF/DMF (50mL) 中的化合物62 (4.46g, 12.52mmol) 中加入 t-BuOK (97%, 1.88g, 16.28mmol)。将该混合物升温至25℃,并在搅拌30min后,再次冷却至-20℃。滴加氯磷酸二乙酯 (2.35mL, 16.28mmol) 后,将该混合物搅拌3h,同时从-20升温至25℃。将该反应混合物再冷却至0℃,并向其中加入异氰基乙酸乙酯 (1.92mL, 17.53mmol)。然后冷却至-78℃,随后加入t-BuOK (97%, 1.88g, 16.28 mmol),并在室温搅拌5h。通过LC/MS监测过程。通过加入1:1饱和 的NaHCO₃/H₂O (140mL) 将该反应淬灭,将沉淀过滤,用H₂O洗涤,并风干过夜,得到4.81g (85%)的咪唑衍生物63,为黄色固体 (MS: [M+1] = 452)。

[0726] 在0℃向在二氯甲烷 (35mL) 中的化合物63 (4.81g, 10.65mmol) 中加入三氟乙酸 (35mL),随后滴加三氟甲磺酸 (1.9mL, 21.31mmol)。将该混合物升温至RT,搅拌2h,然后浓缩,得到残余物,将其溶于二 氯甲烷 (120mL) 中。将该粗制的溶液在冷却的饱和的NaHCO₃和二氯甲 烷之间分配。将有机萃取物合并,干燥 (MgSO₄),过滤,并浓缩,得到 3.2g (99%)的脱保护的产物64 (棕色固体),纯度足够进行下一个步骤 (MS: [M+1]=302)。

[0727] 在氮气下向在氯苯 (1mL) 中搅拌的内酰胺64 (51.8mg, 0.172mmol) 和N,N-二甲基-对-甲苯胺 (93.0mg, 0.688mmol) 中加入POCl₃ (52.7mg, 0.344mmol)。然后将该反应混合物在135℃加热2h。冷却至室温后,将苯氧基乙酸酞肼 (228.4mg, 1.36mmol) 原位加入至亚氨基-氯65中,随后加入DIPEA (90uL)。将该反应混合物在室温搅拌30min,然后在 100℃加热90min。将该反应混合物冷却,加入饱和的NaHCO₃ (水溶液),并用乙酸乙酯萃取三次;将合并的有机层用盐水洗涤,并经MgSO₄干燥。过滤并浓缩后,将产物化合物55经ISCO快速柱色谱分离 (RediSep 4g柱,使用1至10%在DCM中的MeOH进行梯度洗脱),为白色固体,重量: 8.6mg。MS: [M+1] = 432。¹H-NMR (500MHz, CDC13) δ: 7.81 (s, 1H), 7.71 (d, 1H, J=3.5Hz), 7.52 (d, 1H, J=9.0Hz), 7.32 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H, J=2.5, 8.5Hz), 7.11 (d, 2H, J=8.5Hz), 7.02 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.38 (q, 2H, J=7.5Hz), 3.94 (s, 3H), 1.39 (t, 3H, J=7.0 Hz)。

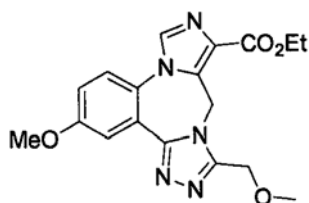
[0728] 实施例34:化合物56的合成:



[0730] 以如对实施例33所述的类似的合成途径在最终的步骤中使用4-氟- 苯氧基乙酸酞肼来合成实施例34的化合物,得到实施例34的化合物,为微黄色固体;MS: [M+1] = 450。¹H-NMR (500MHz, CDC13) δ: 7.82 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J=3.5Hz), 7.53 (d, 1H, J=10.0Hz), 7.22 (dd, 1H, J=3.5, 9.0Hz), 7.08-6.99 (m, 4H), 5.41 (s, 2H), 4.41 (q, 2H, J=7.0Hz), 3.95 (s, 3H), 1.42 (t, 3H, J=6.5Hz)。

[0731] 实施例35:化合物103的合成:

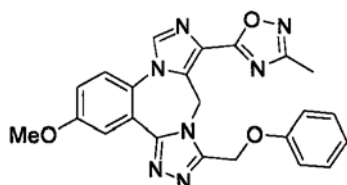
[0732]

**103**

[0733] 以如实施例33所述的类似的合成途径在最终的步骤中使用2-甲氧基乙酸酐肼来合成实施例35的化合物,得到实施例35的化合物,为微黄色固体:MS: [M+1]=370。

[0734] 实施例36:化合物118的合成:

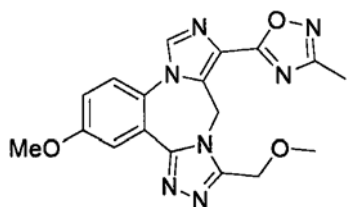
[0735]

**118**

[0736] 将乙酰胺肼 (8.4mg, 0.108mmol) 在甲苯中在Rotavap共沸三次, 然后混悬于THF (1.0mL) 中。加入NaH (60%无机分散液; 3.3mg, 0.081 mmol), 并将该混合物在室温搅拌10min。接着加入酯55 (23.2mg, 0.054 mmol)。在室温搅拌40min后, 将该反应混合物在70℃加热4h。冷却后, 将冷水 (5mL) 加入该反应混合物中, 并通过过滤收集ppts, 用水洗涤, 并干燥, 得到9.7mg (41%) 所需产物, 为微黄色固体。MS: [M+1]= 442。

[0737] 实施例37:化合物128的合成:

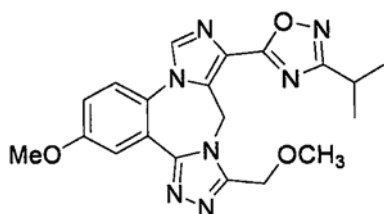
[0738]

**128**

[0739] 以如以上实施例36所述的类似的合成途径在最终的步骤中使用酯化合物103来合成实施例37的化合物,得到实施例37的化合物,为微褐色固体:MS: [M+1]=380。

[0740] 实施例38:化合物130的合成:

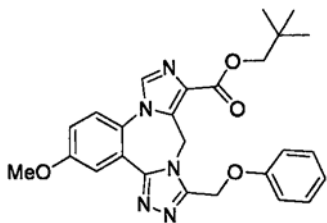
[0741]

**130**

[0742] 以如实施例36所述的类似的合成途径、由酯化合物103起始、并与异丁脒肼缩合来合成实施例38的化合物,得到实施例38的化合物,为微黄色固体:MS: [M+1]=408。

[0743] 实施例39:化合物119的合成:

[0744]

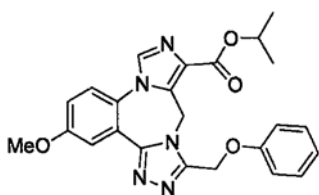


119

[0745] 向在DCM (0.2mL) 中搅拌的羧酸 (13.9mg, 0.0345mmol; 通过前体酯55的LiOH水解获得) 中加入新戊醇 (30.4mg, 0.345mmol)、DMAP (4.2mg, 0.0345mmol) 和EDC (20mg, 0.104mmol)。搅拌5小时后, 将该反应混合物用EtOAc稀释, 用饱和的NH₄Cl、饱和的NaHCO₃、盐水洗涤, 并经MgSO₄干燥。经硅胶色谱使用0至8%在EtOAc中的 MeOH梯度洗脱纯化, 得到 11.7mg (72%) 所需产物化合物119, 为微黄色固体。MS: [M+1] = 474。

[0746] 实施例40: 化合物120的合成:

[0747]

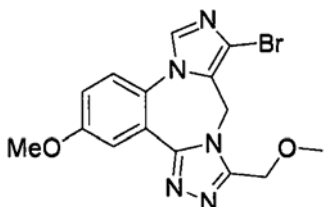


120

[0748] 以如对以上的实施例39所述的类似的合成途径在最终的步骤中使用2-丙醇来合成实施例40的化合物, 得到实施例40的化合物, 为微黄色固体: MS: [M+1] = 446。

[0749] 实施例41: 化合物129的合成:

[0750]



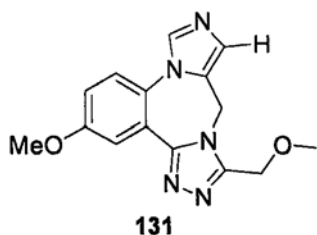
129

[0751] 通过用LiOH (21.4mg, 0.895mmol) 在室温处理2h将化合物103 (方案18a) (66.1mg, 0.179mmol) 在THF/水/MeOH的溶剂系统 (总计1.8 ml, 比例6/5/1) 中水解。加入稀HCl以酸化 (pH~3) 该反应混合物。通过过滤收集沉淀物, 用水洗涤, 并干燥, 得到49.0mg (80%) 的酸, 为微褐色固体。

[0752] 在0℃将由此获得的酸在DMF (0.7mL) 中搅拌。加入NaHCO₃ (48.1 mg, 0.572mmol), 随后加入N-溴琥珀酰胺 (96.7mg, 0.543mmol)。搅拌过夜后, 将该反应混合物用EtOAc稀释, 并用饱和的NaHCO₃洗涤。分离水层, 并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩。经硅胶柱色谱用0至13%在EtOAc中的MeOH 梯度洗脱得到产物溴化物, 为白色固体 (化合物129)。重量: 28.6mg (53%)。MS: [M+1] = 377。

[0753] 实施例42: 化合物131的合成:

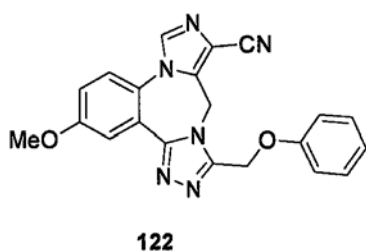
[0754]



[0755] 将化合物129 (22.6mg, 0.060mmol) 在10%Pd-C上在EtOAc (1mL) 和MeOH (1mL) 中氢化16h。经celite过滤,并除去溶剂,得到14.9mg (84%) 的脱溴产物化合物131,为轻微黄色的固体。MS: $[M+1] = 298$ 。

[0756] 实施例43:化合物122的合成:

[0757]

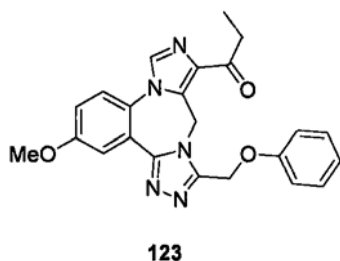


[0758] 将酸66 (20.4mg, 0.0506mmol) 的苯氧基类似物(方案18a, $R_1 = OPh$) 在DCM (0.5mL) 中在室温混悬和搅拌。加入羰二咪唑 (16.4mg, 0.101 mmol)。搅拌2h后,将得到的混悬液冷却至0℃,并滴加氨水 (30uL)。搅拌20min后,除去冰浴,并使该反应在室温进行1hr。通过在真空下 除去DCM将该反应混合物浓缩。加入水 (3mL),通过过滤收集沉淀,用水洗涤,并干燥,得到16.2mg的粗制的伯酰胺,将其未经进一步纯化地使用。

[0759] 将该伯酰胺 (16.2mg, 0.0402mmol) 在95℃用在1,4-二噁烷 (0.5mL) 中的POCl₃ (46.2mg, 0.302mmol) 处理过夜。然后将该反应混合物用冷却至0℃的饱和的NaHCO₃ (5mL) 淬灭,通过吸滤收集沉淀,用水洗涤,并干燥,得到13.6mg (88%) 的腈,为微褐色固体化合物122。MS: $[M+1] = 385$ 。

[0760] 实施例44:化合物123的合成:

[0761]

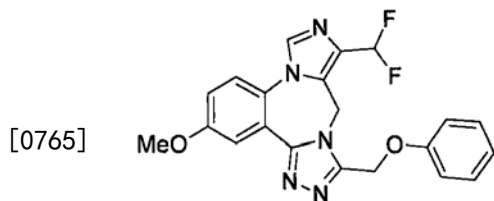


[0762] 向在THF (0.15mL) 和DCM (0.15mL) 中搅拌的酸66 (15.8mg, 0.0392mmol) 中加入N, O-二甲基羟胺HCl (4.6mg, 0.047mmol) 和N- 羟基苯并三唑水合物 (6.0mg)。然后加入EDC (11.3mg, 0.0588mmol) 和三乙胺 (11.9mg, 0.118mmol),并将该反应混合物在室温搅拌12小时,用EtOAc稀释,用饱和的NH₄Cl、盐水洗涤,并经MgSO₄干燥。过滤,并在真空下除去溶剂,得到14.4mg (82%) 的Weinreb酰胺,将其未经进一步纯化地使用。

[0763] 在0℃向在THF (0.3mL) 中搅拌的Weinreb酰胺 (14.4mg, 0.0323 mmol) 中加入乙基溴化镁乙醚配合物 (3M; 0.323mL)。使该反应混合物 升温至RT,并搅拌14小时,用饱和的NH₄Cl淬灭,用EtOAc萃取三次;用盐水洗涤合并的有机层,并经MgSO₄干燥。过滤,并除去溶

剂, 得到粗制的酮产物, 将其经制备型TLC使用8%在EtOAc中的MeOH 洗脱纯化。重量: 4.6mg (34%) 化合物123。MS: $[M+1] = 416$ 。

[0764] 实施例45: 化合物124的合成:

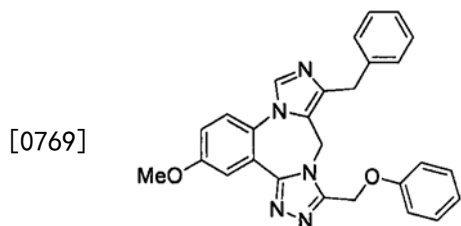


124

[0766] 将上述的Weinreb酰胺 (18.0mg, 0.0403mmol) 用DIBAL (1M THF; 0.363mL) 在 -78°C 处理1hr, 然后仍然在 -78°C 用罗谢尔盐溶液 (20%) 淬灭过夜。将该水溶液用EtOAc萃取三次; 将合并的有机层用盐水洗涤, 并经 MgSO_4 干燥。过滤, 并在真空下除去溶剂, 得到13.7mg的粗制的醛, 将其未经进一步纯化地使用。

[0767] 将在DCM (0.7mL) 中的粗制的醛 (13.7mg) 在室温用Deoxo-Fluor (54.8mg, 0.248mmol) 处理16小时。将该反应用饱和的 NaHCO_3 (5mL) 淬灭20min, 用EtOAc萃取三次; 用盐水洗涤合并的有机层, 并经 MgSO_4 干燥。过滤, 并除去溶剂, 随后经制备型TLC使用10%在EtOAc 中的MeOH洗脱纯化, 得到7.5mg (52%) 的所需的二氟化物化合物124, 为微黄色固体。MS: $[M+1] = 410$ 。

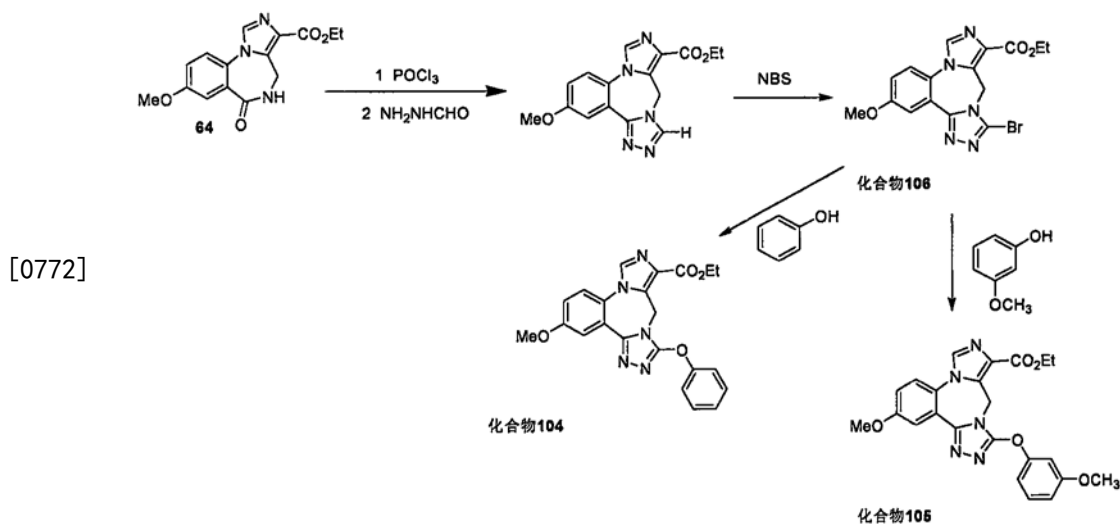
[0768] 实施例46: 化合物142的合成:



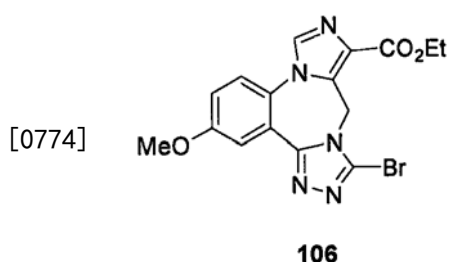
142

[0770] 将在THF (0.15mL) 中的上述Weinreb酰胺 (8.8mg, 0.0197mmol) 在 0°C 用苯基溴化镁 (1M THF; 0.54mL) 处理2.5小时, 用饱和的 NH_4Cl 淬灭, 用EtOAc萃取两次; 用盐水洗涤合并的有机层, 并经 MgSO_4 干燥。过滤, 并除去溶剂, 得到粗制的酮, 将其未经进一步纯化地使用。将在THF (0.5mL) 中的该酮用 NaBH_4 (6mg) 在室温处理2小时, 然后用饱和的 NH_4Cl 淬灭, 用EtOAc萃取三次; 用盐水洗涤合并的有机层, 并经 MgSO_4 干燥。过滤, 并除去溶剂, 得到粗制的醇, 将其未经进一步纯化地使用。将在DCM (1.4mL) 中的由此得到的醇用三乙基硅烷 (86.4mg, 0.75mmol) 和三氟乙酸 (171.0mg, 1.5mmol) 在 40°C 处理过夜, 然后在真空下浓缩, 用EtOAc稀释, 用饱和的 NaHCO_3 、盐水洗涤, 并经 MgSO_4 干燥。过滤, 并除去溶剂, 得到粗制的苄基产物, 将其经硅胶柱色谱使用0至12%在EtOAc中的MeOH作为洗脱剂纯化; 得到3.6mg 化合物142, 为微黄色固体。MS: $[M+1] = 450$ 。

[0771] 方案19:



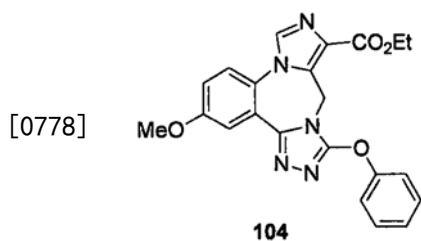
[0773] 实施例47:化合物106的合成:



[0775] 向在氯苯(5mL)中的内酰胺64(185.7mg,0.616mmol)中加入N,N-二甲基-对-甲苯胺(333.3mg,2.465mmol)和磷酰氯(188.9mg,1.232 mmol)。将该反应混合物在135℃加热2小时,冷却至RT,并加入甲酰基肼(296.0mg,4.93mmol),随后加入二异丙基乙胺(238.8mg,1.85mmol)。在室温搅拌30min后,将该反应混合物在100℃加热1hr,冷却,并加入饱和的NaHCO₃(15mL),用EtOAc萃取两次;用盐水洗涤合并的有机层,并经MgSO₄干燥。过滤,并除去溶剂,得到粗制的三唑产物,将其经硅胶柱色谱使用0至15%在EtOAc中的MeOH洗脱纯化,得到35.9mg(18%)微褐色固体。MS:[M+1]=326。

[0776] 在0℃将在DCM(1mL)中的来自上文的三唑用N-溴琥珀酰胺(37.6 mg,0.21mmol)处理。使该反应混合物缓慢升温至RT,并在室温反应过夜,用EtOAc稀释,用饱和的NaHCO₃、盐水洗涤,并经MgSO₄干燥。过滤,并除去溶剂,得到粗制的溴化物,将其经硅胶柱色谱使用0至10%在EtOAc中的MeOH梯度洗脱纯化;得到22.9mg(51%)的化合物106,为类白色固体。[MS]:406。

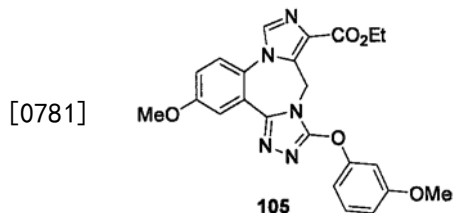
[0777] 实施例48:化合物104的合成:



[0779] 将微波反应器中装入苯酚(20.3mg,0.216mmol)、来自实施例47的溴化物底物(29.1mg,0.0719mmol)、Cs₂CO₃(117.0mg,0.360mmol)、1,3-丙酮二甲酸二乙酯(14.5mg,

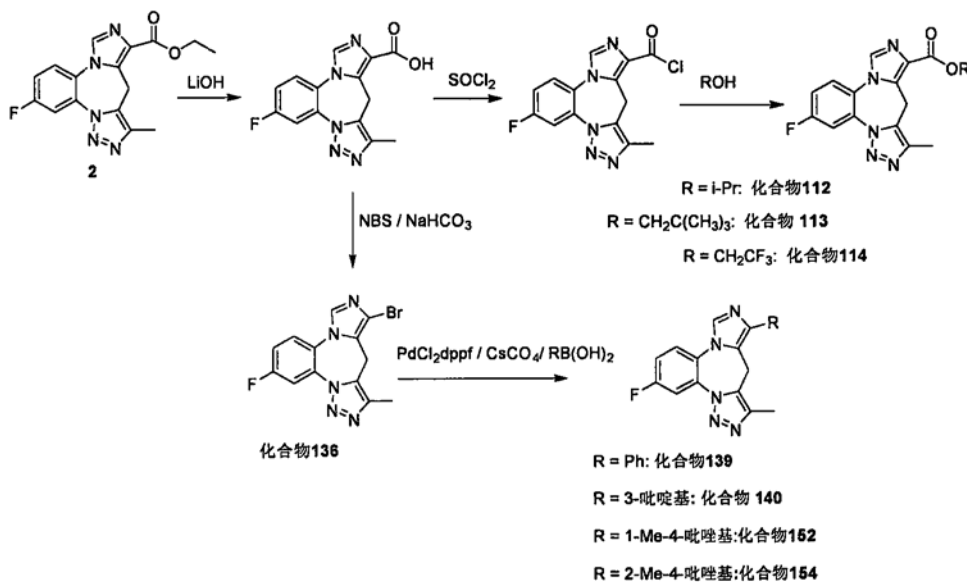
0.0719mmol) 和DMF (0.5ml)。将该容器用氮气净化。加入CuI (6.8mg, 0.036mmol), 并将该混合物在室温 搅拌5min, 随后在140℃MW辐照条件下加热60min。将该反应混合物用EtOAc稀释, 用水洗涤; 分离水层, 并用EtOAc萃取两次; 将合并的有机溶液用盐水洗涤, 并经MgSO₄干燥。过滤, 并除去溶剂, 得到粗制的醚产物, 将其经制备型TLC使用5%在DCM中的MeOH洗脱纯化; 得到6.6mg化合物104, 为微黄色固体。MS: [M+1] = 418。

[0780] 实施例49: 化合物105的合成:

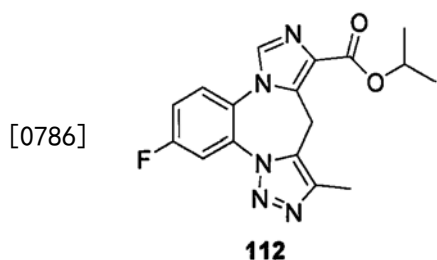


[0782] 以如上文实施例48所述的类似的合成途径使用3-甲氧基苯酚代替苯酚来合成实施例49的化合物, 得到实施例49的化合物, 为微黄色 泡沫状固体: MS: [M+1] = 448。

[0783] 方案20:



[0785] 实施例50: 化合物112的合成:



[0787] 向化合物2 (160mg, 0.49mmol) 在THF (6mL)、水 (5mL) 和MeOH (1mL) 中的溶液中加入LiOH (59mg, 2.45mmol)。将该溶液在室温搅 拌3h。将该溶液浓缩, 并将粗制的物质用1N HCl酸化直至pH 3-4。没有观测到固体。加入EtOAc, 并将有机相萃取 (3x)。将合并的萃取物 用盐水洗涤, 并经MgSO₄干燥。过滤, 并浓缩, 得到112mg (77%收 率) 的所需的羧酸产物, 为橙色固体MS: [M+1] = 300。

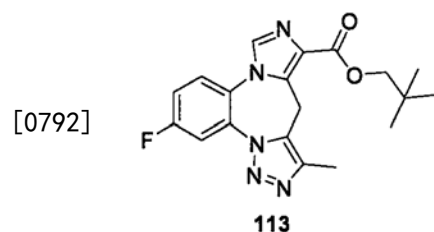
[0788] 向酸 (30mg, 0.1mmol) 在二氯乙烷 (0.2mL) 中的混悬液中加入亚硫 酰氯 (0.4mL;

5mmol) 和DMF (20 μ L)。将得到的溶液在70C加热1小 时。加入另外的0.2mL的亚硫酸氯,并将该溶液再加热30min。将溶 剂除去。将粗制的物质在真空下干燥。

[0789] 将粗制的酰基氯 (0.1mmol) 混悬于异丙醇中,并在室温搅拌18h。将溶剂蒸发,并将粗制的物质经色谱纯化 (RediSep 4g硅胶柱,用10% 在DCM中的MeOH洗脱),得到8.6mg (25%收率)的产物化合物112 $[M+1]=342$ 。

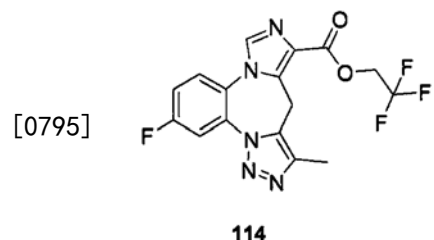
[0790] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.90 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.79 (1H, bs), 7.63 (1H, bs), 7.36 (1H, bs), 3.48 (1H, m), 2.45 (3H, s), 1.43 (6H, d, $J=6.5\text{Hz}$)。

[0791] 实施例51:化合物113的合成:



[0793] 将上文制备的粗制的酰基氯 (0.066mmol) 混悬于二氯乙烷 (1mL) 中, 并加入2,2-二甲基-1-丙醇 (300mg, 3.4mmol)。将该溶液在室温搅拌18 h。没有产物形成。向以上溶液中加入DMAP (5mg, 0.004mmol) 和DCC (15mg, 0.073mmol)。将该溶液在室温搅拌2h。将该反应混合物直接 施用于制备型TLC上 (洗脱系统: 75EtOAc, 在己烷中), 得到7.2mg (30%收率) 的产物化合物113。MS: $[M+1]=370$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.91 (1H, dd, $J=3, 9\text{Hz}$), 7.79 (1H, s), 7.61 (1H, dd, $J=4.5, 9\text{Hz}$), 7.35 (1H, m), 4.11 (2H, s), 2.44 (3H, s), 1.07 (9H, s)。

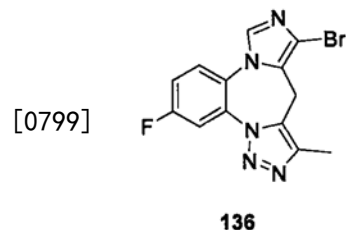
[0794] 实施例52:化合物114的合成:



[0796] 将以上制备的粗制的酰基氯 (0.066mmol) 混悬于二氯乙烷 (1mL) 中, 并加入2,2,2-三氟乙醇 (0.1mL, 1.4mmol), 随后加入三乙胺 (0.6mL, 4.3mmol)。将该溶液在室温搅拌2h 30min。将溶剂蒸发, 并将粗制的 物质经色谱纯化 (RediSep 4g硅胶柱, 用EtOAc洗脱), 然后经制备型 TLC纯化 (洗脱系统: 70%在己烷中的EtOAc), 得到8.1mg (32%收率) 的产物化合物114 $[M+1]=382$ 。

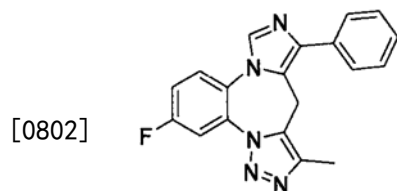
[0797] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.91 (1H, dd, $J=3.5, 9.5\text{Hz}$), 7.83 (1H, s), 7.63 (1H, dd, $J=4.5, 9.5\text{Hz}$), 7.35 (1H, m), 4.77 (2H, m), 2.43 (3H, s)。

[0798] 实施例53:化合物136的合成:



[0800] 向用冰浴冷却的实施例50中制备的酸(100mg, 0.33mmol)在DMF (1.5mL)中的溶液中加入NaHCO₃(111mg, 1.32mmol), 随后加入NBS (117mg, 0.66mmol)。将该溶液在室温搅拌14h。将该反应混合物用水稀释, 并用EtOAc萃取(5X)。将合并的萃取物用盐水洗涤(2x), 并经MgSO₄干燥。过滤, 并浓缩, 得到粗制的产物。色谱法(RediSep 4g硅胶柱, 用EtOAc洗脱)得到93mg (85%收率)的产物化合物136[M+1] = 334。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.87 (1H, dd, J=2.5, 8.5Hz), 7.72 (1H, s), 7.56 (1H, dd, J=6, 10Hz), 7.33 (1H, m), 2.44 (3H, s)。

[0801] 实施例54化合物139的合成:

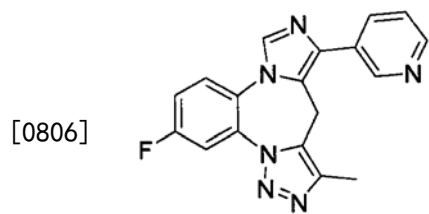


139

[0803] 通用偶合程序: 向化合物136 (20mg, 0.061mmol) 在脱气的DME (0.9mL) 和水 (0.1mL) 中的溶液中加入苯基硼酸 (11mg, 0.092mmol)、碳酸铯 (80mg, 0.24mmol) 和Pd Cl₂dppf (5mg, 0.066mmol)。将该混悬液在80℃加热1小时。将该反应混合物用水稀释, 用EtOAc萃取(3X)。将合并的萃取物用盐水洗涤(2x), 并经MgSO₄干燥。过滤, 并浓缩, 得到粗制的产物, 将其经制备型TLC纯化(洗脱系统: 3%在EtOAc中的MeOH)。

[0804] 使用苯基硼酸制备化合物139。得到10.8mg (54%收率)的产物。MS: [M+1] = 332。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.87 (1H, dd, J=3.5, 9.5Hz), 7.85 (1H, s), 7.63 (3H, m), 7.50 (2H, t, J=6.5Hz), 7.35 (2H, m), 2.41 (3H, s)。

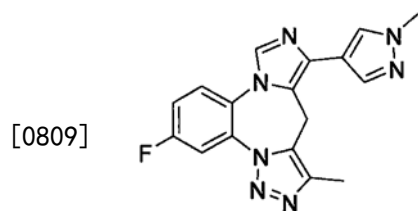
[0805] 实施例55: 化合物140的合成:



140

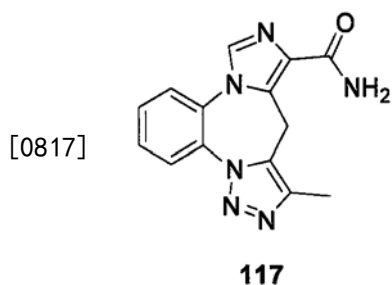
[0807] 类似地使用3-吡啶硼酸制备化合物140。得到8.9mg (27%收率)的产物。MS: [M+1] = 333。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.86 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=5Hz), 8.01 (1H, m), 7.90 (2H, m), 7.64 (1H, dd, J=5.5, 9Hz), 7.44 (1H, m), 7.36 (1H, m), 2.39 (3H, s)。

[0808] 实施例56: 化合物152的合成:



152

[0810] 使用1-甲基吡唑-4-硼酸、HCl制备化合物152。得到12.5mg (63%收率)的产物。MS: [M+1] = 336。¹H NMR (CDCl₃+MeOD₄) δ 9.04 (1H, bs), 7.99 (1H, bs), 7.75 (2H, m), 7.41 (2H,



[0818] 在100mL圆底烧瓶中,将内酰胺酯16' (2g, 7.35mmol; 以与方案11中描述的16类似的方式制备) 溶于60mL的无水THF中。将该溶液在室温在氮气气氛下搅拌。缓慢加入LiBH₄ (2M, 在THF中, 4mL, 8mmol)。将该反应混合物在氮气气氛下搅拌18h。缓慢加入更多的LiBH₄ (2M, 在THF中, 2mL, 4mmol)。将该反应混合物再搅拌24h。将EtOAc/EtOH的混合液 (20mL/20mL) 加入该反应混合物中, 并将其浓缩。将残余物溶于MeOH中, 并加入硅胶。将挥发性溶剂蒸发后, 将固体载入RediSep 40g硅胶柱。将所需产物用5:1 v/v CH₂Cl₂/MeOH洗脱。得到醇, 为白色固体 (1.14g, 67%收率)。MS: [M+1] = 231。

[0819] 将醇 (1.14g, 4.96mmol) 混悬于16mL 33%在AcOH中的HBr中, 并在80℃加热18h。将该溶液用冰浴冷却, 并用EtOAc稀释。可以观测到白色固体。缓慢加入饱和的NaHCO₃水溶液。使用大量的EtOAc和MeOH溶解固体。将有机相萃取 (3x), 并将合并的有机相用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥。过滤, 并浓缩, 得到粗制的产物, 将其未经进一步纯化地用于下一个步骤中。MS: [M+1] = 293。

[0820] 向烷基溴化物衍生物 (4.96mmol) 在EtOAc (50mL)、MeOH (200 mL) 和THF (50mL) 中的溶液中加入湿的10%Pd/C (250mg), 并将得到的混悬液在氢气气氛下搅拌7天。将该混悬液经Celite过滤, 并将得到的溶液浓缩, 并与甲苯共蒸发。将粗制的产物未经进一步纯化地用于下一个步骤。

[0821] 在0℃向1,2,4-三唑 (2.7g, 39.7mmol) 在无水CH₃CN (20mL) 中的溶液中加入i-Pr₂NEt (7.6mL, 43.6mmol)。一旦所有三唑溶解, 加入POCl₃ (1.11mL, 11.9mmol)。将该混合物在0℃搅拌2h。将该溶液转移至含内酰胺 (4.96mmol) 的烧瓶中。将得到的溶液在油浴中在80℃加热16h。将该粘稠的混合物用冰浴冷却, 并蒸发溶剂。用EtOAc稀释, 并加入水。将其用EtOAc萃取5次。将合并的萃取物用盐水洗涤, 并经MgSO₄干燥。过滤, 并浓缩, 得到粗制的产物, 将其直接用于下一个反应中。MS: [M+1] = 266。

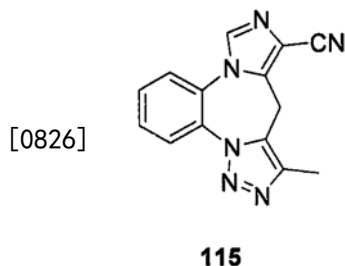
[0822] 将KOtBu (1.11g, 9.92mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液在氮气气氛下冷却至-50℃。缓慢加入异氰基乙酸乙酯 (1.2mL, 10.9mmol)。将该混合物在-60℃至-40℃搅拌1h。缓慢加入在DMF (5mL) 中的来自以上步骤4的粗制的1,2,4-三唑并中间体 (4.96mmol)。历经16h使该混合物升温至室温。加入饱和的NH₄Cl水溶液, 并将其用EtOAc萃取三次。将合并的萃取物用盐水洗涤 (3x), 并经MgSO₄干燥。过滤, 并浓缩, 得到粗制的产物。色谱法 (RediSep 24g硅胶柱, 用70%在己烷中的EtOAc洗脱) 得到296mg (20%收率, 4步骤) 产物。MS: [M+1] = 310。

[0823] 向酯衍生物 (260mg, 0.84mmol) 在THF (6mL)、水 (5mL) 和MeOH (1mL) 中的溶液中加入LiOH (117mg, 4.85mmol)。将该溶液在室温搅拌3h。将该溶液浓缩, 并将粗制的物质用1N HCl酸化直至pH 3-4。通过多重过滤收集固体, 得到178mg (75%收率) 的所需产物。MS: [M+1] = 282。

[0824] 向酸 (80mg, 0.28mmol) 在THF (2mL) 中的混悬液中加入CDI (50 mg, 0.31mmol)。将该

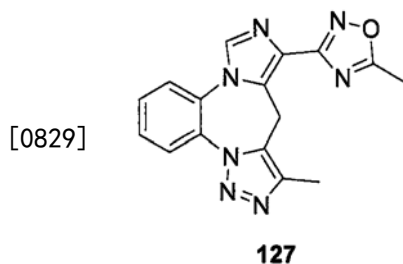
混悬液在65℃加热3h。LCMS显示反应未完成。加入更多的CDI (10mg), 并将溶液再加热1小时。将该溶液冷却至室温, 并加入NH₄OH溶液 (1mL)。将该溶液搅拌1小时。通过过滤收集固体, 得到33mg (42%) 的化合物117, 为白色固体所需产物。MS: [M+1] = 281。H¹NMR (MeOD₄) δ 8.1 (1H, s), 7.9 (1H, s), 7.73 (3H, m), 7.07 (2H, s), 2.40 (3H, s)。

[0825] 实施例59: 化合物115的合成:



[0827] 向化合物117 (8mg, 0.029mmol) 和三乙胺 (8μL; 0.058mmol) 在 THF (1mL) 中的混悬液中加入三氟乙酸酐 (8μL; 0.058mmol)。将该反应混合物在室温搅拌16h。LCMS显示仅30%转化。加入更多的三氟乙酸酐 (30μL) 和三乙胺 (30μL)。该溶液变得澄清, 再搅拌1小时。将该反应用MeOH淬灭。将溶剂蒸发, 并将粗制的物质经制备型TLC纯化 (洗脱系统: 70%在己烷中的EtOAc), 得到6.6mg (83%) 的化合物115。MS: [M+1] = 263。H¹NMR (CDCl₃) δ 8.17 (1H, d, J = 7Hz), 7.88 (1H, s), 7.67 (3H, m), 2.46 (3H, s)。

[0828] 实施例60: 化合物127的合成:

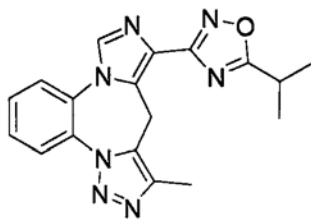


[0830] 向化合物115 (16mg, 0.06mmol) 在EtOH (0.8mL) 和水 (0.2mL) 中的混悬液中加入盐酸羟胺 (6mg, 0.09mmol) 和碳酸钾 (12mg, 0.09 mmol)。将该混悬液在80℃加热16h。将该溶液用EtOAc稀释, 并用水洗涤。分离水层, 并用EtOAc萃取 (3x)。将合并的有机相用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥。过滤, 并浓缩, 得到12.2mg (67%收率) 的所需产物。MS: [M+1] = 296。

[0831] 将肟 (10mg, 0.034mmol) 在乙酸酐 (0.5mL) 中的混悬液在110℃加热1小时。然后将该溶液在130℃加热1小时。最后将温度升至140℃, 并再加热2h。将该反应混合物冷却, 并将EtOH (1mL) 加入该反应混合物中, 将其在80℃加热16h。将溶剂蒸发, 并将粗制的物质经制备型TLC纯化 (洗脱系统: EtOAc), 得到6.1mg (56%收率) 的所需产物化合物127。MS: [M+1] = 320。H¹NMR (CDCl₃) δ 8.16 (1H, m), 7.92 (1H, s), 7.65 (3H, m), 2.68 (3H, s), 2.46 (3H, s)。

[0832] 实施例61: 化合物133的合成:

[0833]

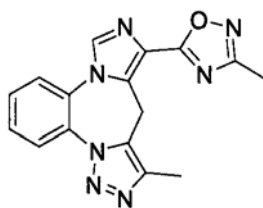
**133**

[0834] 向异丁酸 (19 μ L, 0.2mmol) 在 THF (0.5mL) 中的溶液中加入 CDI (10mg, 0.062mmol)。将该溶液在室温搅拌 2h。然后将该溶液转移至 含上文描述的脒衍生物 (12mg, 0.041mmol) 的小瓶中, 并在 70 $^{\circ}$ C 加热 2h。LCMS 显示反应未完成。制备另一批次的试剂 (异丁酸和 CDI), 并加入该反应混合物中, 将其在 70 $^{\circ}$ C 再加热 1 小时。LCMS 显示所有原料被消耗。将溶剂蒸发, 并将粗制的物质混悬于异丁酸 (1mL) 中, 并在 130 $^{\circ}$ C 加热 1 小时。将溶剂蒸发, 并将粗制的物质经制备型 TLC 纯化 (洗脱系统: 70% 在己烷中的 EtOAc), 得到 6.7mg (71%) 所需产物化合物 133。MS: $[M+1] = 348$ 。

[0835] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.16 (1H, m), 7.92 (1H, s), 7.65 (3H, m), 3.32 (1H, m), 2.46 (3H, s), 1.5 (6H, d, $J = 7\text{Hz}$)。

[0836] 实施例 62: 化合物 126 的合成:

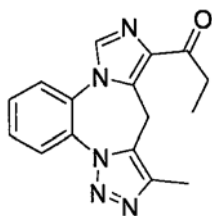
[0837]

**126**

[0838] 使用前将乙酰胺脒在甲苯中共沸三次。向乙酰胺脒 (24mg, 0.32 mmol) 在 THF (1mL) 中的混悬液中加入在油分散液中的 NaH 60% (13 mg, 0.32mmol)。将该混悬液在室温搅拌 15min。加入化合物 3 (50mg, 0.16mmol)。将含酯的小瓶用加入该反应混合物中的 DMF (1mL) 冲洗。将得到的棕色混悬液在室温搅拌 30min, 然后在 70 $^{\circ}$ C 加热 2h。将该混悬液用水淬灭, 并将该溶液保存在冰箱内过夜。通过多重过滤收集固体, 得到 16mg (31% 收率) 的产物化合物 126。MS: $[M+1] = 320$ 。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.18 (1H, m), 7.94 (1H, s), 7.67 (3H, m), 2.51 (3H, s), 2.46 (3H, s)。

[0839] 实施例 63: 化合物 125 的合成:

[0840]

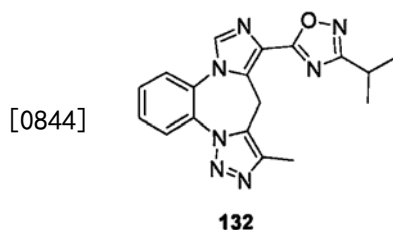
**125**

[0841] 向衍生自化合物 3 的羧酸 (30mg, 0.11mmol)、N, O-二甲基盐酸羟胺 (13mg, 0.13mmol)、1-羟基苯并三唑水合物 (17mg, 0.11mmol) 和三乙胺 (46 μ L, 0.33mmol) 在 THF (0.3mL) 和 DCM (0.3mL) 中的混悬液中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐

(32mg, 0.17 mmol)。将该溶液在室温搅拌16h。将该反应混合物用饱和的氯化铵溶液淬灭,并用EtOAc萃取(3x)。将合并的萃取物用盐水洗涤,并经MgSO₄干燥。过滤,并浓缩,得到31.2mg(88%收率)的橙色固体,将其未经进一步纯化地用于下一个步骤。MS: [M+1]=325。

[0842] 向在-78℃冷却的以上的Weinreb酰胺衍生物(31.2mg, 0.093mmol)在THF(0.5mL)中的溶液中加入3M乙基溴化镁的溶液(0.31mL, 0.93 mmol)。将该反应混合物在-10℃以下搅拌60min的时间。然后将其用饱和的氯化铵溶液淬灭,并用EtOAc萃取(2X)。将合并的萃取物用盐水洗涤,并经MgSO₄干燥。过滤,并浓缩,得到粗制的产物。色谱法(RediSep 4g硅胶柱,用洗脱80%在己烷中的EtOAc)得到11.1mg(41%收率)的产物化合物125。MS: [M+1]=294。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.15 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.65 (3H, m), 3.08 (2H, q, J=7Hz), 2.44 (3H, s), 1.22 (3H, t, J=7 Hz)。

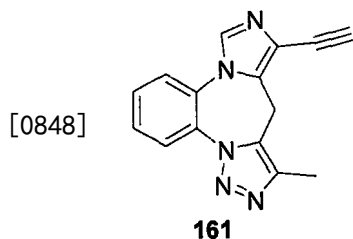
[0843] 实施例64: 化合物132的合成:



[0845] 向异丁腈(2.6mL; 29mmol)在EtOH(30mL)和水(10mL)中的溶液中加入盐酸羟胺(2.01g, 29mmol)和碳酸钾(4g, 29mmol)。将得到的混悬液在80℃加热16h。将溶剂在真空下除去。将残余物与甲苯共蒸发。将粗制的物质用EtOH洗涤,并过滤以除去氯化钠。将滤液蒸发,与甲苯共蒸发数次,并在真空下干燥,得到2g(69%)N-羟基丁腈。

[0846] 向N-羟基丁腈(47mg, 0.46mmol)在THF(1mL)中的混悬液中加入在油分散液中的NaH 60%(18mg, 0.46mmol)。将该混悬液在室温搅拌30min。加入在THF(1mL)中的化合物3(47mg, 0.15mmol)。将得到的混悬液在室温搅拌30min,然后在70℃加热2h。1小时后,观测到仅50%转化。再过1小时后没有观测到变化。如上文所述制备更多的试剂(N-羟基丁腈和NaH),并加入反应混合物中,将其再加热40min。这时,LCMS显示该反应完成。将该混悬液用水淬灭。加入一些MeOH以帮助完成溶解,并将该溶液用EtOAc萃取(3x)。将合并的萃取物用盐水洗涤(3x),并经MgSO₄干燥。过滤,并浓缩,得到粗制的产物。色谱法(RediSep 4g硅胶柱,用EtOAc洗脱)得到20mg(38%收率)的产物化合物132。MS: [M+1]=348。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.18 (1H, d, J=8Hz), 7.93 (1H, s), 7.69 (3H, m), 3.22 (1H, m), 2.46 (3H, s), 1.43 (6H, d, J=9.5Hz)

[0847] 实施例65: 化合物161的合成:



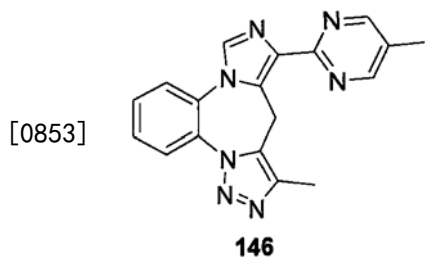
[0849] 向用冰浴冷却的衍生自化合物3的酸(90mg, 0.32mmol)在DMF(2 mL)中的溶液中加入NaHCO₃(108mg, 1.28mmol),随后加入NBS(114 mg, 0.64mmol)。将该溶液在室温搅拌18h。将该反应混合物用水稀释,并用EtOAc萃取(3X)。将合并的萃取物用盐水洗涤(2x),并经

MgSO₄干燥。过滤,并浓缩,得到粗制的产物。色谱法(RediSep 4g硅胶柱,用EtOAc洗脱)得到54mg (53%收率)的产物。MS: [M+1] = 316。

[0850] 向溴化物衍生物(30mg, 0.1mmol)在二噁烷(1mL)和三乙胺(1mL)中的溶液中加入TMS-乙炔(71μL, 0.5mmol)、CuI (2mg, 0.01mmol)和PdCl₂(PPh₃)₂ (7mg, 0.01mmol)。将该溶液在110℃加热6h。加入更多的Pd催化剂(7mg)和TMS-乙炔(0.2mL),并将该反应混合物再加热12h。这时,LCMS显示约80%转化。加入更多的Pd催化剂(7mg)和TMS-乙炔(0.2mL),并将该反应混合物再加热12h。LCMS显示完全转化。然后将该反应混合物用水稀释,并用EtOAc萃取(3x)。将合并的萃取物用盐水洗涤(2x),并经MgSO₄干燥。过滤,并浓缩,得到粗制的产物。色谱法(RediSep 4g硅胶柱,用70%在己烷中的EtOAc洗脱),得到23mg (69%收率)的产物。MS: [M+1] = 334。

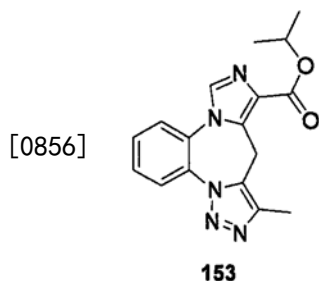
[0851] 在0℃向炔衍生物(23mg, 0.069mmol)在MeOH (0.6mL)和H₂O (0.2mL)中的溶液中加入KOH (4mg, 0.076mmol)。历经16h将该溶液升温至室温。将该反应混合物用饱和的氯化铵水溶液稀释,并用EtOAc萃取(2X)。将合并的萃取物用盐水洗涤(2x),并经MgSO₄干燥。过滤,并浓缩,得到粗制的产物,将其经制备型TLC纯化(洗脱系统:80%在己烷中的EtOAc),得到8.1mg (45%收率)的产物化合物161。MS: [M+1] = 262。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.13 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.62 (3H, m), 4.09 (2H, bs), 3.28 (1H, s), 2.44 (3H, s)。

[0852] 实施例66:化合物146的合成:



[0854] 向3-氨基-2-甲基丙烯醛(65mg, 0.76mmol)在无水THF (2mL)中的溶液中加入在油分散液中的NaH 60% (30mg, 0.76mmol)。将该混悬液在室温搅拌15min。加入化合物115 (50mg, 0.19mmol),并将该反应混合物在65℃加热3h。将该反应混合物用冰浴冷却,并加入水。将该反应混合物在冰箱中保存过夜。通过过滤收集固体,得到27.5mg (44%收率)的白色固体化合物146。MS: [M+1] = 330。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.66 (2H, s), 8.15 (1H, m), 7.89 (1H, s), 7.65 (3H, m), 2.44 (3H, s), 2.36 (3H, s)。

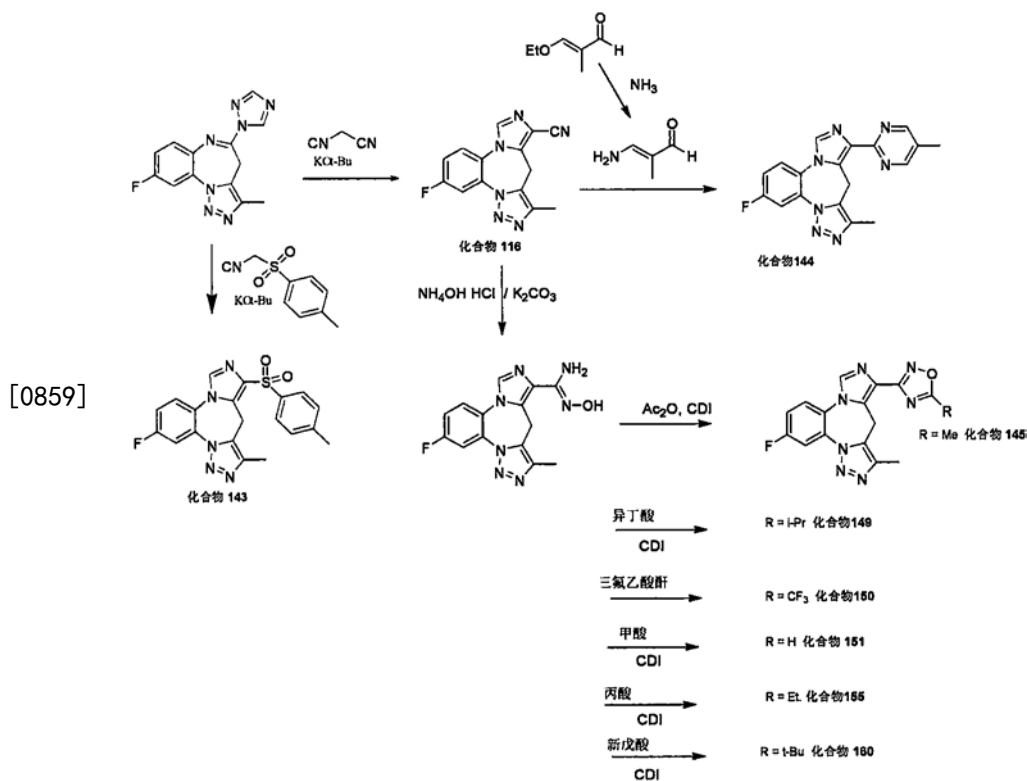
[0855] 实施例67:化合物153的合成:



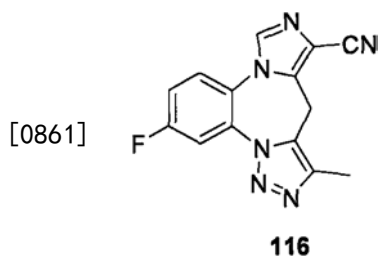
[0857] 向衍生自化合物3的酸(30mg, 0.11mmol)在二氯乙烷(0.2mL)中的混悬液中加入亚硫酸氯(1mL; 13.8mmol)和DMF (20μL)。将得到的溶液在70℃加热1小时。将溶剂除去。将粗制的物质在真空下干燥。将粗制的物质混悬于异丙醇(2mL)中,并在室温搅拌16h。将溶

剂蒸发, 与甲醇一起共蒸发, 并将粗制的物质经制备型TLC纯化(洗脱系统: EtOAc), 得到7.2mg (21% 收率) 的产物化合物153。MS: $[M+1] = 324$ 。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.15 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.81 (1H, s), 7.64 (3H, m), 5.32 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 2.45 (3H, s), 1.43 (6H, d, $J=7\text{Hz}$)。

[0858] 方案22



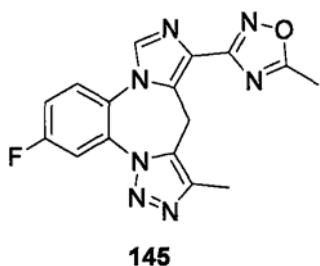
[0860] 实施例68: 化合物116的合成:



[0862] 还进行腈-取代的咪唑衍生物的一个供选择的合成途径。例如, 如方案22所示从亚氨基-衍生物制备化合物116。将异氰基乙腈(206mg, 3.12 mmol)在DMF (7mL) 中的溶液在氮气气氛下冷却至 -50°C 。加入KOCtBu (320mg, 2.85mmol)。将该混合物在 -50°C 搅拌1h。在 -50°C 缓慢加入 亚氨基衍生物(以与上文方案21中所示的亚氨基衍生物相同的方式制备)(350mg, 1.24mmol)。历经16h使该混合物升温至室温。加入饱和的 NH_4Cl 水溶液, 并将其用 EtOAc 萃取三次。将合并的萃取物用盐水洗涤 (3x), 并经 MgSO_4 干燥。过滤, 并浓缩, 得到粗制的产物。色谱法 (RediSep 12g 硅胶柱, 用70% 在己烷中的 EtOAc 洗脱) 得到230mg (70% 收率) 的产物化合物116。MS: $[M+1] = 281$ 。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.92 (1H, dd, $J=3, 8.5\text{Hz}$), 7.81 (1H, s), 7.61 (1H, dd, $J=4.5, 9\text{Hz}$), 7.38 (1H, m), 2.47 (3H, s)。

[0863] 实施例69: 化合物145的合成:

[0864]

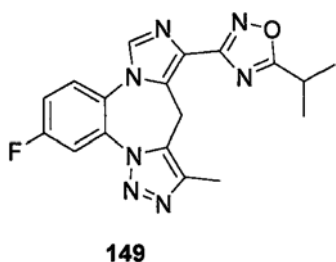


[0865] 向氰化物衍生物化合物116 (50mg, 0.18mmol) 在EtOH (1.6mL) 和水 (0.4mL) 中的混悬液中加入盐酸羟胺 (17mg, 0.24mmol) 和碳酸钾 (28mg, 0.2mmol)。将该混悬液在80℃加热30min, 然后冷却至室温。通过过滤收集固体沉淀物, 得到37.8mg (68%收率) 的所需的氨基胍产物, $[M+1] = 314$ 。

[0866] 将酰胺胍 (10mg, 0.032mmol) 在乙酸酐 (0.5mL) 中的混悬液在140℃加热4h。将该反应混合物冷却, 并将EtOH (1mL) 加入该反应混合物中, 将其在80℃加热16h。将溶剂蒸发, 并将粗制的物质经制备型TLC 纯化 (洗脱系统: EtOAc), 得到6.6mg (61%收率) 的所需产物化合物145。MS: $[M+1] = 338$ 。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.91 (1H, dd, $J = 3.5, 8.5\text{Hz}$), 7.89 (1H, s), 7.65 (1H, dd, $J = 5.5, 10\text{Hz}$), 7.35 (1H, m), 2.69 (3H, s), 2.45 (3H, s)。

[0867] 实施例70: 化合物149的合成:

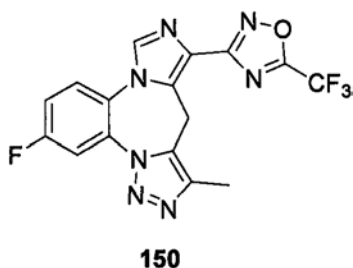
[0868]



[0869] 向异丁酸 (30 μ L, 0.32mmol) 在THF (0.5mL) 中的溶液中加入CDI (16mg, 0.096mmol)。将该溶液在室温搅拌2h。加入以上的酰胺胍衍生物 (10mg, 0.032mmol), 并将该反应混合物在70℃加热45min。将溶剂蒸发, 并将粗制的物质混悬于异丁酸 (1mL) 中, 并在130℃加热3 h。将溶剂蒸发, 并将粗制的物质经制备型TLC纯化 (洗脱系统: 80%在己烷中的EtOAc), 得到10.6mg (91%) 所需产物化合物149。MS: $[M+1] = 366$ 。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.90 (1H, dd, $J = 3.5, 9\text{Hz}$), 7.89 (1H, s), 7.66 (1H, dd, $J = 4.5, 8.5\text{Hz}$), 7.36 (1H, m), 3.32 (1H, q, $J = 6.5\text{Hz}$), 2.46 (3H, s), 1.49 (6H, d, $J = 8\text{Hz}$)。

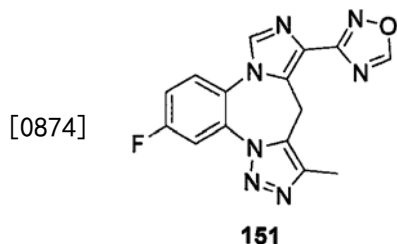
[0870] 实施例71: 化合物150的合成:

[0871]



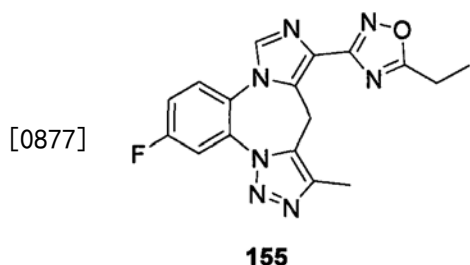
[0872] 将以上的酰胺胍 (10mg, 0.032mmol) 在三氟乙酸酐 (0.5mL) 中的混悬液在回流下加热10min。将溶剂蒸发, 并将粗制的物质经制备型TLC 纯化 (洗脱系统: 80%在己烷中的EtOAc), 得到11.8mg (94%) 所需产物 化合物150。MS: $[M+1] = 392$ 。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.92 (2H, m), 7.69 (1H, dd, $J = 5.5, 9.5\text{Hz}$), 7.39 (1H, m), 2.45 (3H, s)。

[0873] 实施例72:化合物151的合成:



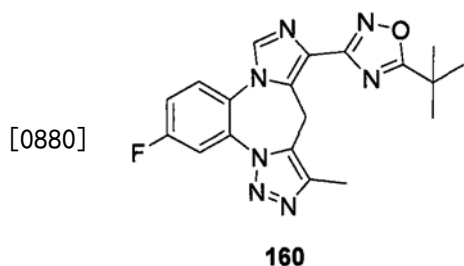
[0875] 向甲酸(12 μ L, 0.32mmol)在THF(0.5mL)中的溶液中加入CDI(16 mg, 0.096mmol)。将该溶液在室温搅拌2h。加入以上的酰胺脒衍生物(10mg, 0.032mmol), 并将该反应混合物在70℃加热45min。将溶剂蒸发, 并将粗制的物质混悬于甲酸(1mL)中, 并在60℃加热3h。将溶剂蒸发, 并将粗制的物质经制备型TLC纯化(洗脱系统: 80%在己烷中的EtOAc), 得到2.1mg(20%)所需产物化合物151。MS: $[M+1] = 324$ 。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.83(1H, s), 7.92(1H, dd, $J=3.5, 8\text{Hz}$), 7.91(1H, s), 7.65(1H, dd, $J=4.5, 9\text{Hz}$), 7.37(1H, m), 2.45(3H, s)。

[0876] 实施例73:化合物155的合成:



[0878] 向丙酸(22 μ L, 0.29mmol)在THF(0.5mL)中的溶液中加入CDI(14 mg, 0.087mmol)。将该溶液在室温搅拌1小时。加入在THF(0.5mL)中的以上的酰胺脒衍生物(10mg, 0.032mmol), 并将该反应混合物在70℃加热90min。将溶剂蒸发, 并将粗制的物质混悬于丙酸(1mL)中, 并在130℃加热1h。将溶剂蒸发, 并将粗制的物质经制备型TLC纯化(洗脱系统: 80%在己烷中的EtOAc), 得到9.4mg(94%)所需产物化合物155。MS: $[M+1] = 352$ 。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.91(1H, dd, $J=2, 8.5\text{Hz}$), 7.88(1H, s), 7.65(1H, dd, $J=6, 9.5\text{Hz}$), 7.36(1H, m), 3.01(2H, q, $J=8.5\text{Hz}$), 2.46(3H, s), 1.48(3H, t, $J=8.5\text{Hz}$)。

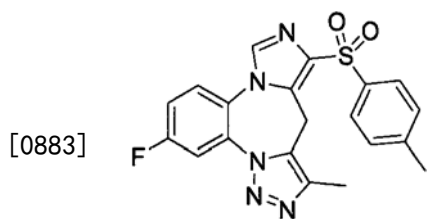
[0879] 实施例74:化合物160的合成:



[0881] 向新戊酸(30mg, 0.29mmol)在THF(0.5mL)中的溶液中加入CDI(14mg, 0.087mmol)。将该溶液在室温搅拌1小时。加入在THF(0.5mL)中的以上的酰胺脒衍生物(10mg, 0.032mmol), 并将该反应混合物在70℃加热90min。将溶剂蒸发, 并将粗制的物质混悬于乙酸(1mL)中, 并在回流下加热3h。将溶剂蒸发, 并将粗制的物质经制备型TLC纯化(洗脱系统: 80%在己烷中的EtOAc), 得到7.4mg(67%)所需产物化合物160。MS: $[M+1] = 380$ 。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.90(1H, dd, $J=2.7, 9\text{Hz}$), 7.88(1H, s), 7.65(1H, dd, $J=4.5, 9\text{Hz}$),

7.35 (1H, m), 2.47 (3H, s), 1.53 (9H, s)。

[0882] 实施例75: 化合物143的合成:

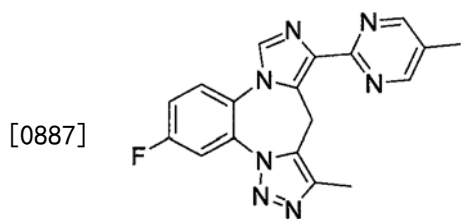


143

[0884] 将KOtBu (40mg, 0.36mmol) 在DMF (3mL) 中的溶液在氮气气氛下冷却至-50℃。加入对甲苯磺酰甲基异氰化物 (76mg, 0.39mmol)。将该混合物在-50℃搅拌1h。加入方案22的亚氨基-衍生物 (50mg, 0.18 mmol), 并历经16h使该混合物升温至室温。加入饱和的NH₄Cl水溶液, 并将其用EtOAc萃取5次。将合并的萃取物用盐水洗涤 (3x), 并经 MgSO₄干燥。过滤, 并浓缩, 得到粗制的产物。经色谱 (RediSep 4g硅 胶柱, 用70%在己烷中的EtOAc洗脱)、随后经制备型TLC (洗脱系统: 30%在DCM中的EtOAc), 得到22.2mg (30%收率) 的白色固体化合物 143。MS: [M+1] = 410。

[0885] ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.91 (2H, d, J = 8Hz), 7.87 (1H, dd, J = 2.5, 8.5 Hz), 7.74 (1H, s), 7.65 (1H, dd, J = 5.5, 9Hz), 7.34 (3H, m), 2.50 (3H, s), 2.42 (3H, s)。

[0886] 实施例76: 化合物144的合成:

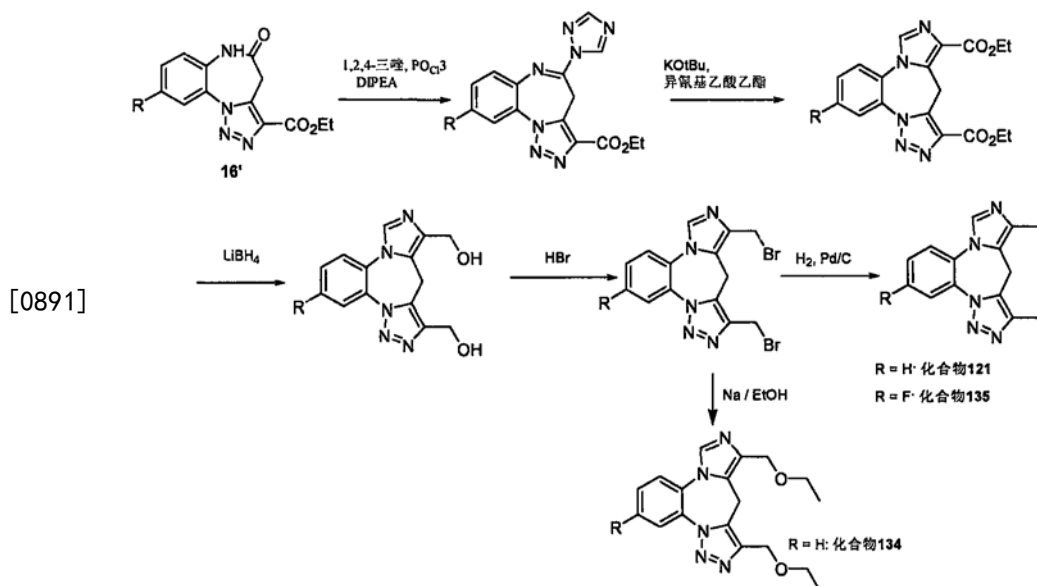


144

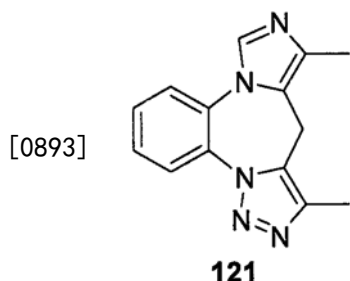
[0888] 向3-乙氧基异丁烯醛 (100mg, 0.88mmol) 中加入7N在甲醇中的氨 (1.3mL, 8.8mmol)。将该溶液在室温搅拌16h。将溶剂蒸发, 并将对应于3-氨基-2-甲基丙烯醛的粗制的黄色固体未经进一步纯化地用于下一个步骤。

[0889] 向3-氨基-2-甲基丙烯醛 (7mg, 0.087mmol) 在无水的THF (1mL) 中的溶液中加入在油分散液中的NaH 60% (6mg, 0.16mmol)。将该混悬液在室温搅拌15min。加入在THF (1mL) 中的氰化物衍生物 (22mg, 0.079mmol), 并将该反应混合物在65℃加热1小时。如上文所述, 用3-氨基-2-甲基丙烯醛 (20mg) 和NaH (20mg) 在THF (1mL) 中制备一批新的试剂, 并加入至该反应混合物中, 将其在65℃再加热1小时。LCMS 显示反应完成。将该反应混合物用甲醇淬灭。将溶剂蒸发。将粗制的物质混悬于水中, 并通过过滤收集固体, 得到5.2mg (19%收率) 的浅红色 固体化合物144。MS: [M+1] = 348。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.67 (2H, s), 7.90 (1H, d, J = 9.5Hz), 7.85 (1H, s), 7.65 (1H, dd, J = 4.5, 9Hz), 7.34 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.36 (3H, s)。

[0890] 方案23



[0892] 实施例77: 化合物121的合成:



[0894] 在0℃向1,2,4-三唑(2.03g, 29.4mmol)在无水CH₃CN(20mL)中的溶液中加入*i*-Pr₂NEt(5.6mL, 32.4mmol)。一旦所有三唑被溶解,加入POCl₃(0.82mL, 8.8mmol)和化合物16'(1g, 3.68mmol)。将该混合物在0℃搅拌2h。将得到的溶液在油浴中在80℃加热16h。将该混合物用冰浴冷却,用EtOAc稀释,并加入水。将其用EtOAc萃取三次。将合并的萃取物用盐水洗涤,并经MgSO₄干燥。过滤,并浓缩,得到1.05g(88%收率)的橙色固体,将其直接用于下一个步骤中。MS: [M+1] = 324。

[0895] 将KOtBu(696mg, 6.2mmol)在DMF(15mL)中的溶液在氮气气氛下冷却至-50℃。缓慢加入异氰基乙酸乙酯(0.75mL, 6.8mmol)。将该混合物在-50℃搅拌1h。加入以上步骤1的粗制的产物(1g, 3.1 mmol),并历经18h使该混合物升温至室温。加入饱和的NH₄Cl水溶液,并将其用EtOAc萃取8次。将合并的萃取物用盐水洗涤(3x),并经MgSO₄干燥。过滤,并浓缩,得到粗制的产物。色谱法(RediSep 24g 硅胶柱,用70%在己烷中的EtOAc洗脱)得到950mg(83%收率)的产物。MS: [M+1] = 368。

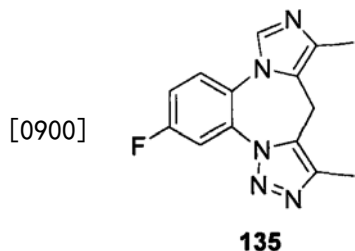
[0896] 在室温向在氮气气氛下搅拌的二酯(200mg, 0.54mmol)在无水THF(4mL)中的溶液中加入LiBH₄(2M,在THF中,0.66mL, 1.3mmol)。将该反应混合物在氮气气氛下搅拌24h。将EtOAc/EtOH的混合液(3 mL/3mL)加入该反应混合物中,并将其浓缩。将残余物溶于MeOH中,并加入硅胶。将挥发性溶剂蒸发后,将固体载入RediSep 4g硅胶柱。将所需产物用10:1 v/v CH₂Cl₂/MeOH洗脱。得到固体二醇(60mg, 39% 收率)。MS: [M+1] = 284。

[0897] 将该二醇(60mg, 0.21mmol)混悬于5mL的33%的在AcOH中的HBr中,并在80℃加热18h。将该溶液用冰浴冷却,并用EtOAc稀释。缓慢地加入饱和的NaHCO₃水溶液。将该溶液用

EtOAc萃取(3x),并将合并的有机相用盐水洗涤,经MgSO₄干燥。过滤,并浓缩,得到粗制的产物,将其未经进一步纯化地用于下一个步骤中。MS: [M+1] = 408。

[0898] 向二烷基溴化物衍生物(0.21mmol)在EtOAc(10mL)和MeOH(10 mL)中的溶液中加入湿的10%Pd/C(催化剂量),并将得到的混悬液在氢气气氛下搅拌60h。将该混悬液经Celite过滤,并将得到的溶液浓缩。将粗制的产物经多重制备型TLC纯化(洗脱系统:3%在EtOAc中的 MeOH),得到6.2mg(12%收率,历经2步骤)所需产物化合物121。MS: [M+1] = 252。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.09(1H, m), 7.74(1H, s), 7.56(3H, m), 7.90(2H, m), 2.42(3H, s), 2.29(3H, s)。

[0899] 实施例78:化合物135的合成:



[0901] 以与化合物121类似的方式如下合成化合物135:在0℃向1,2,4-三唑(952mg, 13.8mmol)在无水CH₃CN(20mL)中的溶液中加入 i-Pr₂NEt(2.6mL, 15.2mmol)。一旦所有三唑被溶解,加入POCl₃(0.45 mL, 4.8mmol)和内酰胺酯(1g, 3.45mmol)。将该混合物在0℃搅拌2h。将得到的溶液在油浴中在80℃加热16h。将该混合物用冰浴冷却,用EtOAc稀释,并加入水。将其用EtOAc萃取三次。将合并的萃取物用盐水洗涤,并经MgSO₄干燥。过滤,并浓缩,得到1.03g(87%收率)的橙色固体,将其直接用于下一个步骤中。MS: [M+1] = 342。

[0902] 将KOtBu(658mg, 5.9mmol)在DMF(15mL)中的溶液在氮气气氛下冷却至-50℃。缓慢加入异氰基乙酸乙酯(0.71mL, 6.5mmol)。将该混合物在-50℃搅拌1h。加入以上步骤1的粗制的产物(1g, 2.9 mmol),并历经18h使该混合物升温至室温。加入饱和的NH₄Cl水溶液,并将其用EtOAc萃取8次。将合并的萃取物用盐水洗涤(3x),并经MgSO₄干燥。过滤,并浓缩,得到粗制的产物。色谱法(RediSep 24g 硅胶柱,用70%在己烷中的EtOAc洗脱)得到1.02g(90%收率)的产物。MS: [M+1] = 386。

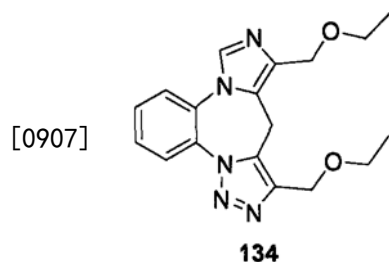
[0903] 在室温向在氮气气氛下搅拌的二酯(600mg, 1.56mmol)在无水THF(8mL)中的溶液中加入LiBH₄(2M,在THF中,3.1mL, 6.24mmol)。将该反应混合物在氮气气氛下搅拌24h。将EtOAc/EtOH的混合液(10 mL/10mL)加入该反应混合物中,并将其浓缩。将残余物溶于MeOH中,并加入硅胶。将挥发性溶剂蒸发后,将固体载入RediSep 12g硅胶柱。将所需产物用10:1 v/v CH₂Cl₂/MeOH洗脱。得到二醇,为固体(187mg, 40%收率)。MS: [M+1] = 302。

[0904] 将该二醇(80mg, 0.27mmol)混悬于7mL的33%的在AcOH中的HBr中,并在80℃加热48h。将该溶液用冰浴冷却,并用EtOAc稀释。缓慢加入饱和的NaHCO₃水溶液。将该溶液萃取(3x),并将合并的有机相用盐水洗涤,经MgSO₄干燥。过滤,浓缩,并与甲苯共蒸发,得到100mg(88%收率)的米黄色固体,将其未经进一步纯化地用于下一个步骤。MS: [M+1] = 426。

[0905] 向二烷基溴化物衍生物(70mg, 0.16mmol)在EtOAc(10mL)和MeOH(10mL)中的溶液中加入10%Pd/C(催化剂量),并将得到的混悬液在氢气气氛下搅拌48h。将该混悬液经Celite过滤,并将得到的溶液浓缩。将粗制的产物经多重制备型TLC纯化(洗脱系统1:75%

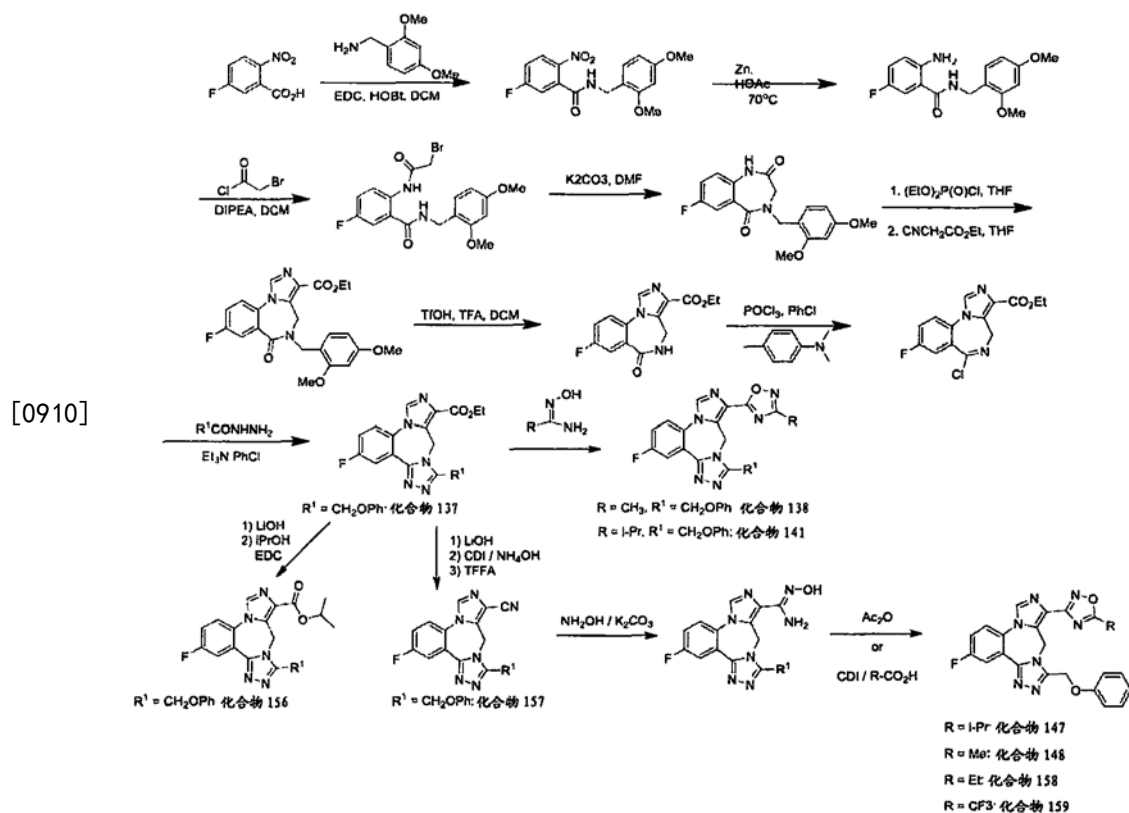
在己烷 中的EtOAc;洗脱系统2:5%在EtOAc中的MeOH;洗脱系统3: EtOAc),得到4.1mg (10%收率)的所需产物化合物135。MS: $[M+1] = 270$ 。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.84 (1H, dd, $J=2.5$, 9Hz), 7.70 (1H, s), 7.54 (1H, dd, $J=5$, 8Hz), 7.30 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.28 (3H, s)。

[0906] 实施例79:化合物134的合成:

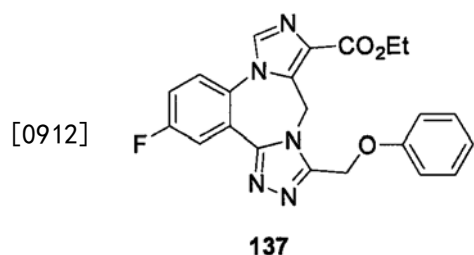


[0908] 向方案23中描述的二烷基溴化物衍生物 ($R=H$) (30mg, 0.074 mmol) 在EtOH (1mL) 中的、并在80℃加热的混悬液中加入新制备的 NaOEt 2M溶液 (75 μ L, 0.15mmol)。将该溶液加热10min。将溶剂蒸发。将粗制的物质混悬于EtOAc中,并过滤。将滤液浓缩,并经制备型 TLC纯化(洗脱系统:EtOAc),得到3.1mg (12%收率)的所需产物化合物134。MS: $[M+1] = 340$ 。

[0909] 方案24



[0911] 实施例80:化合物137的合成:



[0913] 向5-氟-2-硝基苯甲酸(6.6g, 35.66mmol)在二氯甲烷(100mL)中的溶液中加入DIPEA(9.22g, 71.3mmol)、HOBt(6.0g, 39.2mmol)和EDCI(10.2g, 53.5mmol)。搅拌约15min后,在氮气气氛下向该反应混合物中滴加2,4-二甲氧基苄基胺(5.96g, 35.66mmol)在二氯甲烷(50 mL)中的溶液。将得到的混合物在氮气气氛下在室温搅拌16h。将该反应混合物用1N HCl(100mL)、饱和的NaHCO₃(100mL)和盐水(100mL)连续洗涤。然后将有机相经MgSO₄干燥。过滤,并在真空下除去溶剂,得到微黄色固体,重量:9.3g(78%)。MS: [M+1] = 335。

[0914] 在室温向在HOAc/THF/MeOH/H₂O溶剂混合液(25/100/50/25mL)中混悬并搅拌的硝基苯类似物(9.3g, 27.8mmol)中加入Zn粉。将该混合物加热至70℃达20hr,冷却,并过滤。将固体用THF冲洗,并将合并的滤液在真空下浓缩。向得到的浆体中缓慢并小心地加入饱和的NaHCO₃以避免过度形成,直至pH达到7至8。将该混合物用EtOAc萃取(3x);用盐水洗涤合并的有机层,并经MgSO₄干燥。过滤,并除去溶剂,得到粗制的胺产物,为深棕色树胶状膏,重量:8.7g。

[0915] 向以上的苯胺(8.7g)在二氯甲烷(150mL)中的溶液中加入三乙胺(3.37g, 33.4mmol)。将该混合物用冰浴冷却,并在氮气气氛下用溴乙酰氯(4.81g, 30.6mmol)处理。除去冰浴,将该混合物搅拌72hr。将该反应混合物在真空下浓缩,用Et₂O(100mL)和水(100mL)处理得到的浆体。通过过滤收集产物沉淀,并干燥,得到5.6g产物,为棕色固体。将Et₂O层与水层分离,并用DCM(50mL)稀释,用盐水洗涤,并经MgSO₄干燥。过滤,并除去溶剂,得到5.3g另外的产物,为泡沫状棕色固体。总重量:11g(100%)。

[0916] 向溴化物(11g)在DMF(550mL)中的溶液中加入K₂CO₃(7.1g, 51.7 mmol)。将该混合物在50℃加热48小时。将该混合物冷却至室温,并将无机固体的过滤掉。将滤液在真空下浓缩,用水/MeOH(60/10mL)处理,用DCM萃取(3x);将合并的有机层用盐水洗涤,并经MgSO₄干燥。过滤,并除去溶剂,随后经硅胶柱色谱使用5至50%在DCM中的EtOAc洗脱,得到3.2g(36%)的7-元内酰胺,为微褐色固体。MS: [M+1] = 345。

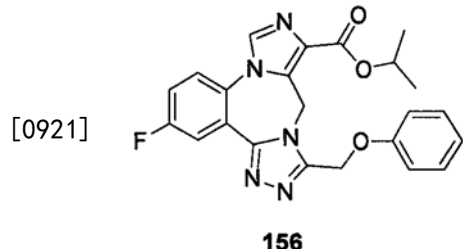
[0917] 在-20℃向在THF(20mL)和DMF(3mL)中溶解、并搅拌的内酰胺(1.32g, 3.83mmol)中加入t-BuOK(0.645g, 5.75mmol)。在-20℃搅拌30min后,滴加氯磷酸二乙酯(1.19mL, 6.89mmol),并将该混合物搅拌3h,期间从-20升温至20℃。将该反应混合物冷却至-78℃,向其中加入异氰基乙酸乙酯(0.791mL, 6.89mmol),随后加入t-BuOK(0.645g, 5.75mmol),并继续搅拌过夜,同时温度达到RT。将该反应用饱和的NH₄Cl淬灭,用EtOAc萃取(2x);将合并的有机溶液用盐水洗涤,并经MgSO₄干燥。过滤,并除去溶剂,得到粗制的产物,将其经硅胶柱色谱使用15至100%在DCM中的EtOAc洗脱纯化,重量:0.861g(47%),为棕色固体。MS: [M+1] = 440。

[0918] 在0℃向在二氯甲烷(5mL)中的上述咪唑酯(861mg)中加入三氟乙酸(5mL),随后加入三氟甲磺酸(0.345mL)。将该混合物升温至RT,搅拌3h,然后浓缩,得到残余物,将其溶于二氯甲烷(50mL)中。向其中加入饱和的NaHCO₃(50mL),随后搅拌20min。上层水层的pH测试为碱性,并将其分离,用DCM萃取(3x);用盐水洗涤合并的DCM溶液,并经MgSO₄干燥。过滤,并除去溶剂,得到0.58g(100%)的内酰胺,为微黄色固体。MS: [M+1] = 290。

[0919] 在氮气下向在氯苯(2.5mL)中搅拌的内酰胺(209.1mg, 0.723mmol)和N,N-二甲基-对-甲苯胺(234.7mg, 1.74mmol)中加入POCl₃(133.0 mg, 0.867mmol)。然后将该反应混合物在135℃加热2h。冷却至室温后,加入苯氧基乙酸酰肼(189.0mg, 1.08mmol),随后加入

DIPEA (0.455 mL)。将该反应混合物在室温搅拌30min,然后在100℃加热60min。将该反应混合物冷却,加入饱和的NH₄Cl(水溶液),并用乙酸乙酯萃取 三次;将合并的有机层用盐水洗涤,并经MgSO₄干燥。过滤并浓缩后,将产物经ISCO快速柱色谱使用0至10%在EtOAc中的MeOH洗脱分离,重量:116.7mg (36%)的化合物137,为微黄色薄膜样固体。MS: [M+1] = 420。

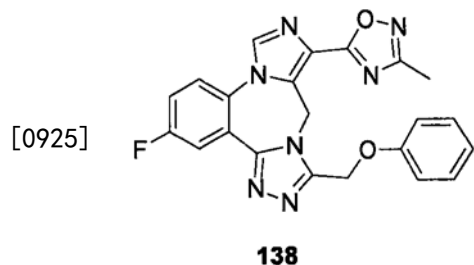
[0920] 实施例81:化合物156的合成:



[0922] 将在THF/水/MeOH溶剂系统(总计6.0mL,比例6/5/1)中的乙酯化 合物137 (244.2mg, 0.582mmol)用LiOH(69.7mg, 2.91mmol)在室温 处理4小时,在真空下浓缩,酸化至pH~3,并通过过滤收集沉淀。水洗并干燥后,得到179.3mg (79%)的酸,为微黄色固体。MS: [M+1] = 392。

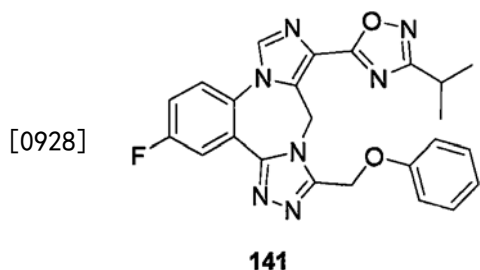
[0923] 在室温向在DCM(0.1ml)中搅拌的该酸(10.8mg, 0.0276mmol)中加入EDCI (21.3mg, 0.11mmol)、DMAP(6.7mg, 0.0552mmol)和异丙醇 (13.2mg, 0.221mmol)。12小时后,将该反应混合物用EtOAc稀释,用饱和的NaHCO₃洗涤;将水层分离,并用EtOAc萃取,用盐水洗涤 合并的有机层,并经MgSO₄干燥。将浓缩物过滤,并经制备型TLC使用10%在EtOAc中的MeOH洗脱纯化,得到8.7mg (73%)的异丙基酯 化合物156,为微黄色泡沫状固体。MS: [M+1] = 434。

[0924] 实施例82:化合物138的合成:



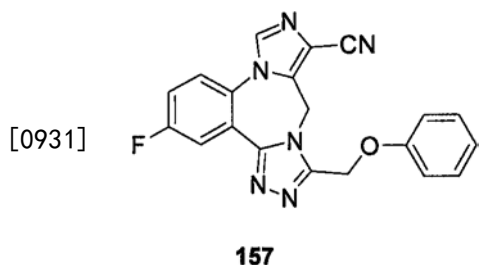
[0926] 将乙酰胺肼(10.7mg, 0.144mmol)在甲苯中共沸四次,并加入乙酯 化合物137 (9.5mg, 0.0226mmol)中。加入THF(0.3mL)、随后加入 NaH 60%油分散液(4.5mg, 0.112mmol)。将该反应混合物在室温搅拌 30min,然后在70℃加热2h,冷却至RT,在真空下除去溶剂,将水 (1.5mL)加入以淬灭该反应,搅拌20min,并冷却至4℃。通过过滤收 集沉淀,用水洗涤,并干燥,得到5.2mg (59%)的噁二唑产物化合物138, 为淡黄色固体。MS: [M+1] = 430。

[0927] 实施例83:化合物141的合成:



[0929] 以如对实施例82所述的类似的合成途径使用异丁脒肼代替乙酰胺肼来合成实施例83的化合物,得到实施例83的化合物,为微黄色固体: MS: $[M+1]=458$ 。

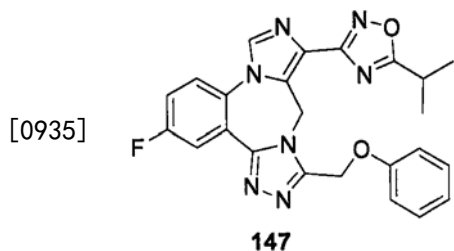
[0930] 实施例84:化合物157的合成:



[0932] 在室温向在DCM (0.7mL) 中搅拌的上述在实施例81中制备的酸 (60.2mg, 0.154mmol) 中加入羰二咪唑 (49.9mg, 0.308mmol)。将该混合物搅拌40min,然后冷却至0℃,并加入氨 (0.112ml),升温至RT,同时持续搅拌过夜。将反应物浓缩、加入水 (8mL),并充分搅拌30min。通过过滤收集得到的沉淀,用水洗涤,并干燥,得到51.1mg (85%) 的伯酰胺,为微褐色固体。MS: $[M+1]=391$ 。

[0933] 将从上文得到的酰胺 (51.1mg) 用POCl₃ (200.8mg, 1.31mmol) 在 1,4-二噁烷 (0.9mL) 在90℃处理14小时。一旦冷却至RT,将该反应小心地用饱和的NaHCO₃ (5mL) 淬灭,搅拌20min。通过过滤收集沉淀,用水洗涤,并干燥,得到40.9mg (85%) 腈产物化合物157,为微褐色固体。MS: $[M+1]=373$ 。

[0934] 实施例85:化合物147的合成:

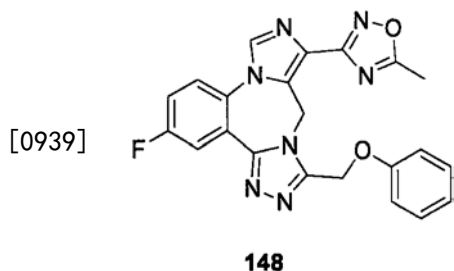


[0936] 向在圆底烧瓶中的腈 (45.8mg, 0.123mmol) 中加入盐酸羟胺 (14.5 mg, 0.209mmol)、K₂CO₃ (22.3mg, 0.161mmol)、乙醇 (0.6mL) 和水 (0.15 mL)。将该反应混合物在80℃加热30min、冷却并在真空下浓缩。将得到的浆体用水 (1.5mL) 处理,声波处理以帮助混合,并在室温搅拌1h,然后冷却至4℃。通过过滤收集得到的沉淀,用冷的水 (1mL) 洗涤,并干燥,得到40.8mg (82%) 加合物,为类白色固体。MS: $[M+1]=406$ 。

[0937] 将异丁酸 (31.4mg, 0.582mmol) 用羰二咪唑 (28.4mg, 0.175mmol) 在THF (0.5mL) 处理2小时。加入N-羟基甲酰胺加合物 (11.8mg, 0.0291 mmol),并将该反应混合物在室温搅拌30min。加入更多的异丁酸 (0.5 mL),并将该反应混合物在110℃加热16h,冷却,加入饱和的NaHCO₃ (8mL),并用EtOAc萃取 (3x);用盐水洗涤合并的有机层,并经MgSO₄干燥。浓缩的滤液

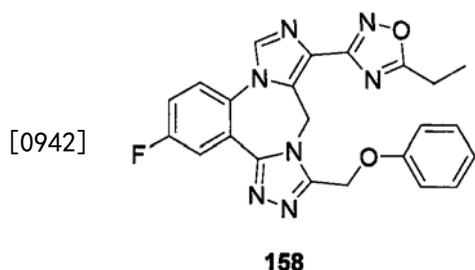
经制备型TLC (5%在EtOAc中的MeOH), 得到11.2 mg (84%) 的噁二唑化合物147, 为白色固体。MS: $[M+1] = 458$ 。

[0938] 实施例86: 化合物148的合成:



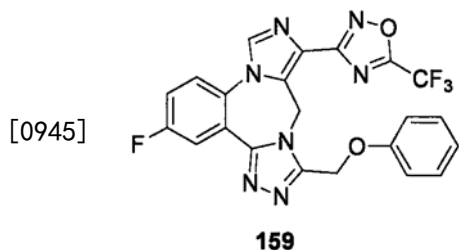
[0940] 以如对实施例85所述的类似的合成途径使用乙酸代替异丁酸来合成实施例86的化合物, 得到实施例86的化合物, 为白色固体: MS: $[M+1] = 430$ 。

[0941] 实施例87: 化合物158的合成:



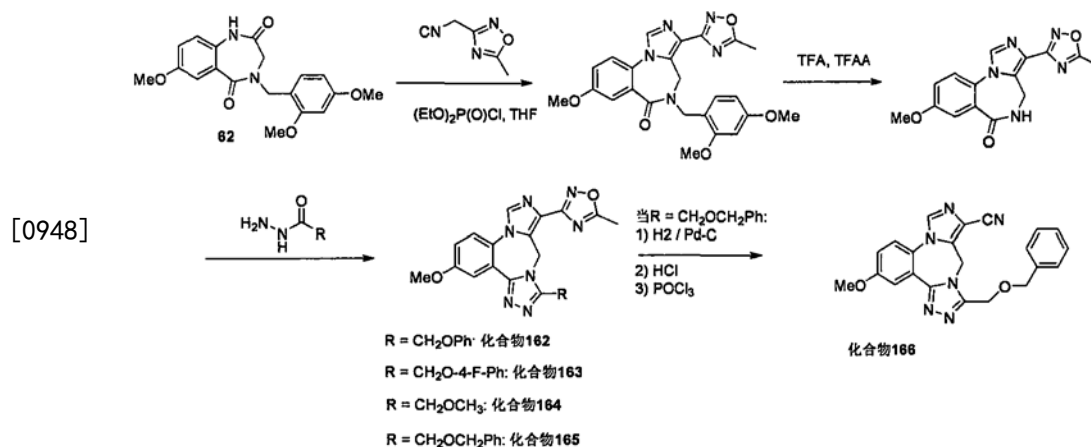
[0943] 以如对实施例85所述的类似的合成途径使用丙酸代替异丁酸来合成实施例87的化合物, 得到实施例87的化合物, 为白色固体: MS: $[M+1] = 444$ 。

[0944] 实施例88: 化合物159的合成:

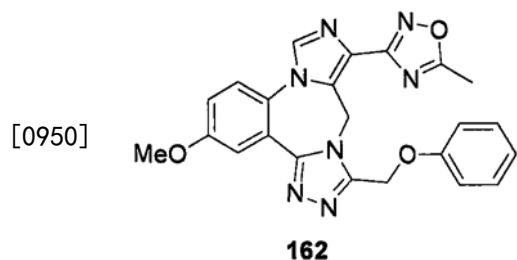


[0946] 在室温将三氟乙酸酐 (196.9mg, 0.938mmol) 加入在THF (0.2mL) 中混悬并搅拌的N-羟基甲酰胺加合物 (19.0mg, 0.0469mmol) 中。搅拌 30min后, 将该反应混合物加热至70℃达1h, 冷却至RT, 并用EtOAc (10mL) 稀释, 向其中加入饱和的NaHCO₃, 并搅拌30min。分离水层, 并用EtOAc萃取 (1x); 将合并的有机层用盐水洗涤, 并经MgSO₄干燥。过滤, 并除去溶剂, 得到糊状物, 向其中加入nBuOH (5ml) 和HOAc (0.5 mL)。将其在115℃加热16h, 冷却, 并在真空下浓缩, 用EtOAc稀释, 用饱和的NaHCO₃、盐水洗涤, 并经MgSO₄干燥。将浓缩的滤液经制备型TLC纯化 (5%在EtOAc中的MeOH), 得到11.5mg (51%) 的所需三氟甲基噁二唑类似物化合物159, 为微黄色固体。MS: $[M+1] = 484$ 。

[0947] 方案25



[0949] 实施例89:化合物162的合成:



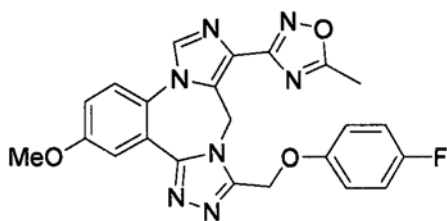
[0951] 在 -20°C 向在THF (2.9mL) 和DMF (0.8mL) 中搅拌的内酰胺62 (503.4mg, 1.42mmol) 中加入tBuOK (240.2mg)。搅拌30min后, 滴加氯磷酸二乙酯 (377.7mg, 2.12mmol), 并将该反应混合物在3h内缓慢升温至 8°C , 随后冷却至 -20°C 。加入2.26mL (2.26mmol) 噁二唑异氰酸盐 (参考JMC, 1996, 39, 170; 制备为1M THF溶液)。将该反应混合物再次冷却至 -78°C , 加入tBuOK (238.4mg), 并将该反应混合物缓慢升温至RT过夜。加入饱和的 NH_4Cl (5mL), 并将该混合物用EtOAc萃取 (2x), 用盐水洗涤, 并经 MgSO_4 干燥。过滤并浓缩后, 将产物经分离硅胶柱色谱使用0至10%在EtOAc中的MeOH梯度洗脱纯化, 得到246.0mg咪唑产物, 为微黄色固体。MS: $[\text{M}+1] = 462$ 。

[0952] 将以上获得的咪唑 (246.0mg, 0.533mmol) 在DCM (3mL) 中搅拌。加入三氟乙酸 (3mL), 随后加入三氟甲基磺酸 (160.0mg, 1.07mmol)。搅拌3h后, 将该反应混合物用DCM (20mL) 稀释, 用饱和的 NaHCO_3 洗涤; 分离水层, 并用DCM萃取 (2x); 将合并的DCM溶液用盐水洗涤, 并经 MgSO_4 干燥。过滤, 并在真空下除去溶剂, 得到208.7mg的粗制的内酰胺产物, 为微黄色絮片状固体。 $[\text{M}+1] = 312$ 。

[0953] 在氮气气氛下将磷酰氯 (29.9mg, 0.195mmol) 加入以上得到的内酰胺 (22.5mg, 0.0723mmol) 和N,N-二甲基-对-甲苯胺 (51.8mg, 0.383mmol) 在氯苯 (0.45mL) 中的搅拌的溶液中。将该反应混合物在 135°C 加热3h, 然后冷却至RT。加入二异丙基乙胺 (75.7mg, 0.586mmol) 和苯氧基乙酰肼 (50.1mg, 0.302mmol), 并将该反应混合物在 100°C 加热14h, 冷却至RT, 并在饱和的 NH_4Cl 和EtOAc之间分配。分离水层, 并用EtOAc萃取; 将合并的EtOAc溶液用盐水洗涤, 并经 MgSO_4 干燥。过滤并浓缩后, 将产物化合物162经硅胶柱色谱使用0至10%在EtOAc中的MeOH梯度洗脱分离, 为微黄色固体。重量: 11.8mg (37%)。MS: $[\text{M}+1] = 442$ 。

[0954] 实施例90:化合物163的合成:

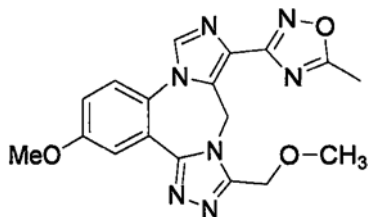
[0955]

**163**

[0956] 以如对实施例89所述的类似的合成途径使用4-氟苯氧基乙酰肼代替苯氧基乙酰肼来合成实施例90的化合物,得到实施例90的化合物,为微黄色固体:MS: [M+1] = 460。

[0957] 实施例91:化合物164的合成:

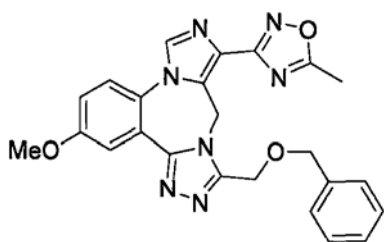
[0958]

**164**

[0959] 以如对实施例89所述的类似的合成途径使用甲氧基乙酰肼代替苯氧基乙酰肼来合成实施例91的化合物,得到实施例91的化合物,为微黄色固体:MS: [M+1] = 380。

[0960] 实施例92:化合物165的合成:

[0961]

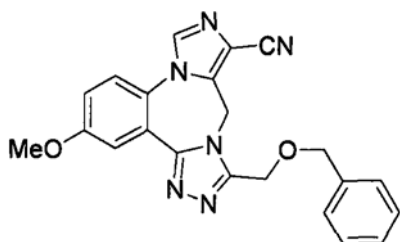
**165**

[0962] 苄基氧基乙酰肼的制备:在0℃将羰二咪唑(1.52g, 9.39mmol)加入在THF (60mL)中搅拌的苄基氧基乙酸(1.2g, 7.22mmol)中。除去冰浴,并继续搅拌1hr。在室温将得到的浑浊的溶液加入在THF (40mL)中搅拌的肼(0.927g, 28.9mmol)中。16小时后,将该反应混合物浓缩为浆体,向其中加入水(120mL),用DCM萃取(3x);用盐水洗涤合并的DCM溶液,并经MgSO₄干燥。过滤,并除去溶剂,得到0.908g (70%)的酰肼,为澄清的粘性油状物。在使用前将其在甲苯中共沸几次。

[0963] 以如对实施例89所述的类似的合成途径使用苄基氧基乙酰肼代替苯氧基乙酰肼来合成实施例92的化合物,得到实施例92的化合物,为微黄色固体:MS: [M+1] = 456。

[0964] 实施例93:化合物166的合成:

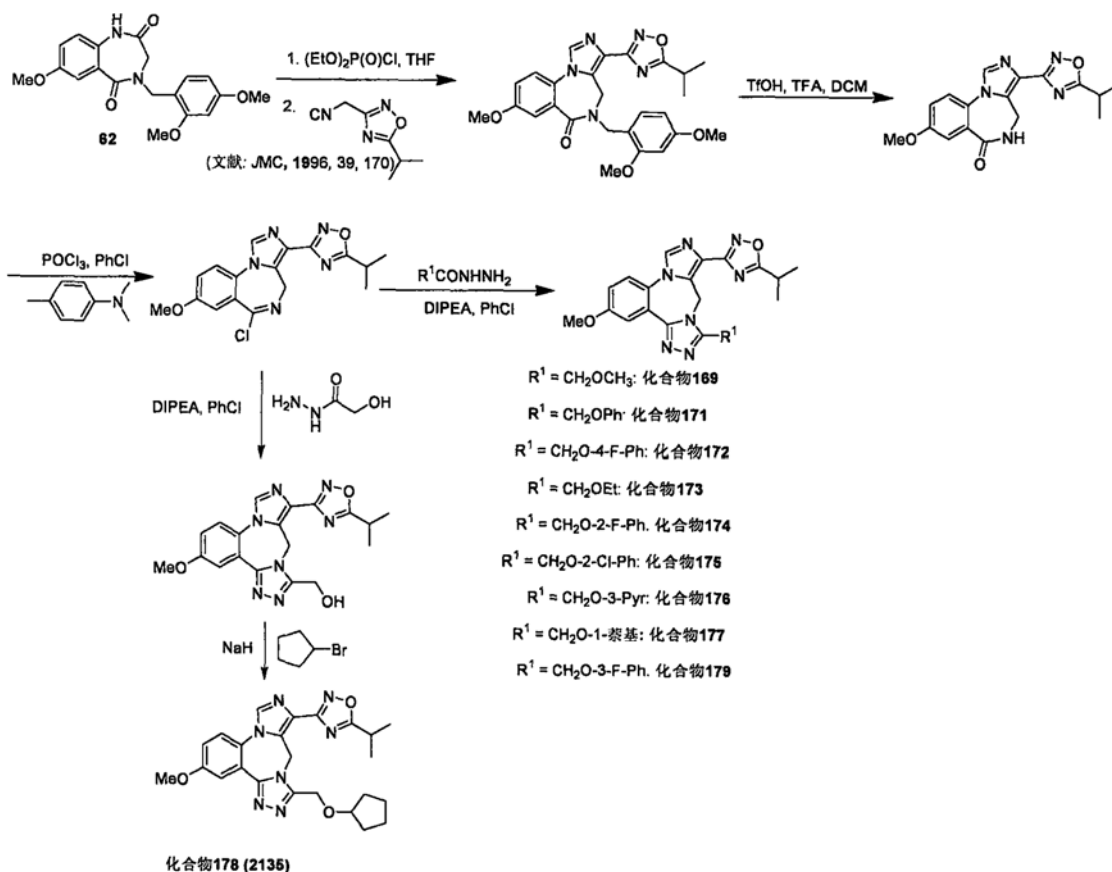
[0965]

**166**

[0966] 将来自以上步骤的化合物165 (58.5mg, 0.128mmol) 用在EtOAc (4 mL) 和MeOH (4mL)

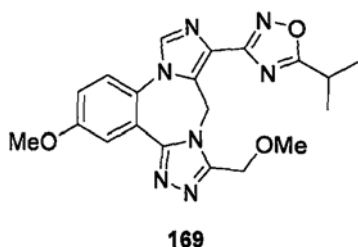
中的10%Pd-C(催化)在氢气气氛下处理2h。经 celite过滤催化剂。向滤液中加入浓HCl(0.89mL),并将该混合物在室温搅拌16h。加入过量的Na₂CO₃(水溶液),并将该溶液用EtOAc萃取(2x);将合并的有机溶液用盐水洗涤,并经MgSO₄干燥。将浓缩的滤液经制备型TLC(15%在EtOAc中的MeOH),得到14.9mg的伯酰胺([M+1]=417),为微黄色固体。在90℃将该伯酰胺用在1,4-二噁烷(1mL)中的磷酰氯(54.9mg,0.358mmol)处理14h。冷却后,将该反应混合物用EtOAc稀释,用饱和的NaHCO₃洗涤;分离水层,并用EtOAc萃取(1x),将合并的有机溶液用盐水洗涤,并经MgSO₄干燥。将浓缩的滤液经制备型TLC(使用5%在EtOAc中的MeOH),得到5.2mg的所需的腈产物化合物166,为白色针状物。[M+1]=399。

[0967] 方案26



[0969] 实施例94: 化合物169的合成:

[0970]



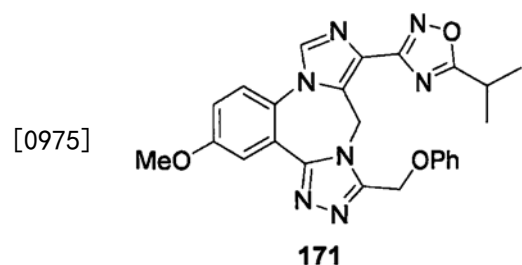
[0971] 在-20℃向在THF(10mL)和DMF(3mL)中搅拌的内酰胺62(2.23 g, 6.24mmol)中加入tBuOK(1.05g, 9.36mmol)。搅拌30min后,滴加氯磷酸二乙酯(1.66g, 9.36mmol),并将该反应混合物在3h内缓慢升温至8-10℃,随后冷却至-20℃。加入10.0ml(10.0mmol)噁二唑异氰酸盐(参考JMC, 1996, 39, 170;制备为1M THF溶液)。将该反应混合物再次冷却至-78℃,加入tBuOK(1.05g, 9.36mmol),并将该反应混合物缓慢升温至RT过夜。加入饱和的NH₄Cl

(20mL), 并将该混合物用 EtOAc 萃取 (3x), 用盐水洗涤, 并经 MgSO_4 干燥。过滤并浓缩后, 将产物经分离硅胶柱色谱使用 10 至 100% 在 DCM 中的 EtOAc 梯度洗脱纯化, 得到 1.07g (35%) 咪唑产物, 为微黄色泡沫状固体。MS: $[\text{M}+1] = 490$ 。

[0972] 将向以上步骤得到的咪唑 (1.07g, 2.18mmol) 在 DCM (11mL) 中搅拌。加入三氟乙酸 (11mL), 随后加入三氟甲基磺酸 (0.656g, 4.37mmol)。搅拌 4h 后, 将该反应混合液在真空下浓缩, 用 DCM (50mL) 稀释, 用饱和的 NaHCO_3 洗涤; 分离水层, 并用 DCM 萃取 (2x); 将合并的 DCM 溶液用盐水洗涤, 并经 MgSO_4 干燥。过滤, 并在真空下除去溶剂, 得到 0.872g 粗制的内酰胺产物, 为微褐色固体。 $[\text{M}+1] = 340$ 。

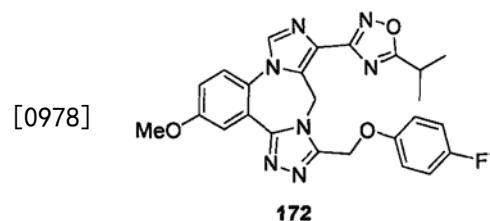
[0973] 在氮气气氛下将磷酰氯 (51.0mg, 0.333mmol) 加入以上得到的内酰胺 (45.0mg, 0.133mmol) 和 N,N-二甲基-对-甲苯胺 (89.6mg, 0.663mmol) 在氯苯 (0.60mL) 中的搅拌的溶液中。将该反应混合物在 135°C 加热 3h, 然后冷却至 RT。加入二异丙基乙胺 (137.5mg, 1.06mmol) 和甲氧基乙酰肼 (83.1mg, 0.798mmol), 并将该反应混合物在 100°C 加热 4h, 冷却至 RT, 用 EtOAc 稀释, 用饱和的 NaHCO_3 、盐水洗涤, 并经 MgSO_4 干燥。过滤并浓缩后, 将产物化合物 169 经硅胶柱色谱使用 0 至 13% 在 EtOAc 中的 MeOH 梯度洗脱分离, 为微褐色固体。重量: 14.3mg (26%)。MS: $[\text{M}+1] = 408$ 。

[0974] 实施例 95: 化合物 171 的合成:



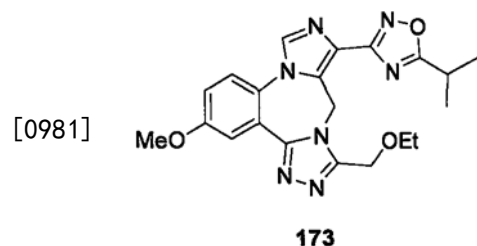
[0976] 以如对实施例 94 所述的类似的合成途径使用苯氧基乙酰肼代替甲氧基乙酰肼来合成实施例 95 的化合物, 得到实施例 95 的化合物, 为微黄色固体: MS: $[\text{M}+1] = 470$ 。

[0977] 实施例 96: 化合物 172 的合成:



[0979] 以如对实施例 94 所述的类似的合成途径使用 4-氟-苯氧基乙酰肼代替甲氧基乙酰肼来合成实施例 96 的化合物, 得到实施例 96 的化合物, 为微黄色固体: MS: $[\text{M}+1] = 488$ 。

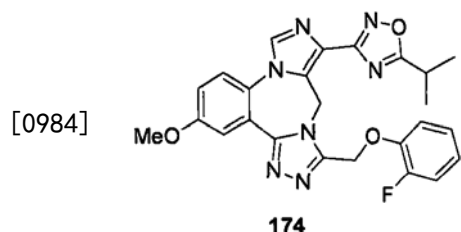
[0980] 实施例 97: 化合物 173 的合成:



[0982] 以如对实施例 94 所述的类似的合成途径使用乙氧基乙酰肼代替甲氧基乙酰肼来

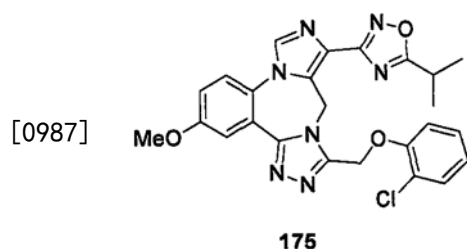
合成实施例97的化合物,得到实施例97的化合物,为微黄色固体:MS: $[M+1] = 422$ 。

[0983] 实施例98:化合物174的合成:



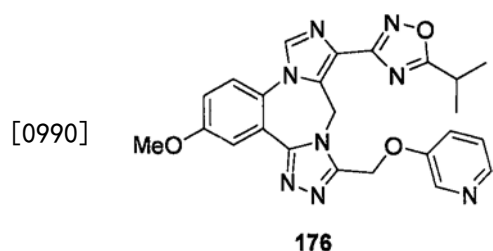
[0985] 以如对实施例94所述的类似的合成途径使用2-氟-苯氧基乙酰肼代替甲氧基乙酰肼来合成实施例98的化合物,得到实施例98的化合物,为微黄色固体:MS: $[M+1] = 488$ 。

[0986] 实施例99:化合物175的合成:



[0988] 以如对实施例94所述的类似的合成途径使用2-氯-苯氧基乙酰肼代替甲氧基乙酰肼来合成实施例99的化合物,得到实施例99的化合物,为微黄色固体:MS: $[M+1] = 504$ 。

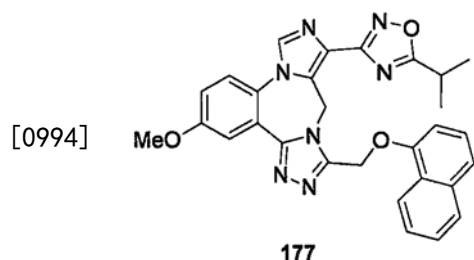
[0989] 实施例100:化合物176的合成:



[0991] 3-吡啶基氧基乙酰肼的制备:将乙酸3-吡啶基氧基乙酯(0.50g, 2.76 mmol)和肼(0.31g, 9.66mmol)在异丙醇(35mL)中的溶液在85℃加热 30hr,冷却,并在真空下浓缩。将得到的白色固体溶于少量的饱和的 NaCl溶液中,并用EtOAc重复萃取。将合并的有机溶液经MgSO₄干燥。过滤,并除去溶剂,得到177mg的所需的乙酰肼,为白色固体。通过在甲苯中共沸除去残余的水分。

[0992] 以如对实施例94所述的类似的合成途径使用3-吡啶基氧基乙酰肼代替甲氧基乙酰肼来合成实施例100的化合物,得到实施例100的化合物,为微黄色固体:MS: $[M+1] = 471$ 。

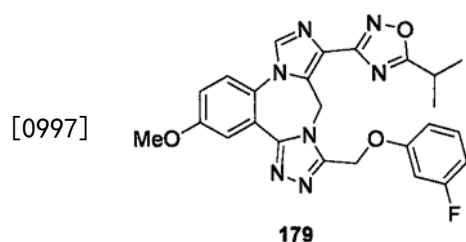
[0993] 实施例101:化合物177的合成:



[0995] 以如对实施例94所述的类似的合成途径使用1-萘氧基乙酰肼代替甲氧基乙酰肼

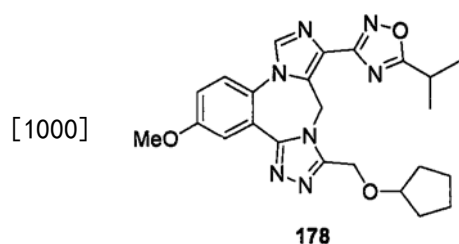
来合成实施例101的化合物,得到实施例101的化合物,为类白色固体:MS: [M+1]=520。

[0996] 实施例102:化合物179的合成:



[0998] 以如对实施例94所述的类似的合成途径使用3-氟苯氧基乙酰肼代替甲氧基乙酰肼来合成实施例102的化合物,得到实施例102的化合物,为微黄色固体:MS: [M+1]=488。

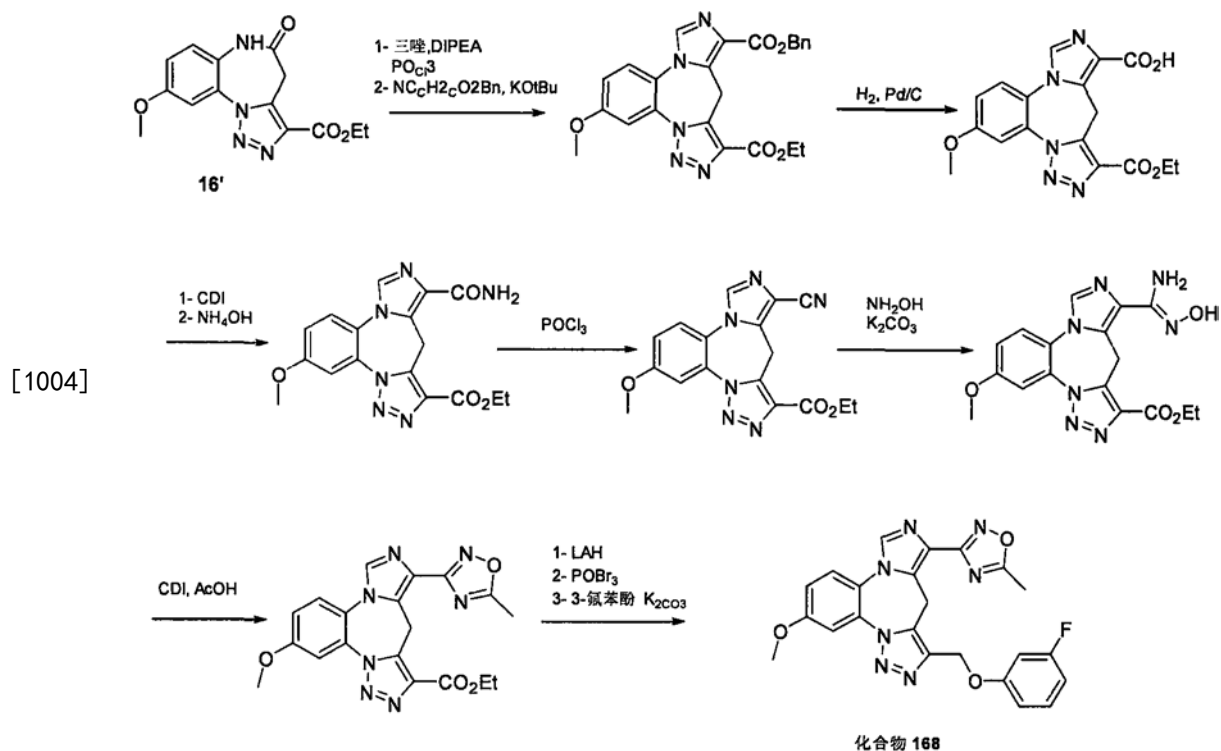
[0999] 实施例103:化合物178的合成:



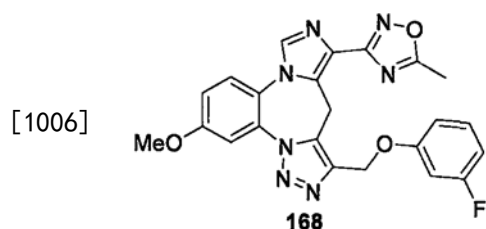
[1001] 在氮气气氛下将磷酰氯 (64.8mg, 0.422mmol) 加入噁二唑基咪唑内酰胺 (57.5mg, 0.169mmol) 和N,N-二甲基-对-甲苯胺 (114.6mg, 0.847 mmol) 在氯苯 (0.70ml) 中的搅拌的溶液中。将该反应混合物在135℃加热3h,然后冷却至RT。加入二异丙基乙胺 (174.7mg, 1.35mmol)、t-BuOH (0.3ml) 和2-羟基乙酰肼 (91.3mg, 1.01mmol)。将该反应混合物在室温搅拌20min,然后在50℃加温1小时,随后在80℃加热1小时,最后在100℃加热过夜。冷却至RT后,将该反应混合物用EtOAc稀释,用盐水洗涤,并经MgSO₄干燥。将浓缩的滤液经硅胶柱色谱使用0至20%在EtOAc中的MeOH梯度洗脱,得到所需的羟基甲基三唑产物,为微黄色固体。重量:18.1mg (27%)。MS: [M+1]=394。

[1002] 向上述步骤的羟基甲基三唑 (18.1mg, 0.046mmol)、环戊基溴 (274.0 mg, 1.84mmol) 和HMPA (16.5mg, 0.092mmol) 在THF (0.5ml) 中的搅拌的溶液中加入NaH (60%混悬液; 18.4mg, 0.46mmol)。10min后,将该反应混合物在100℃加热6小时,冷却,用饱和的NaHCO₃淬灭,用EtOAc萃取 (2x),用盐水洗涤,并经MgSO₄干燥。将浓缩的滤液经制备型TLC使用8%在EtOAc中的MeOH洗脱纯化,得到5.5mg (26%) 的所需的醚化合物178,为微黄色固体。[M+1]=462。

[1003] 方案27



[1005] 实施例104:化合物168的合成:



[1007] 向甘氨酸苄基酯盐酸盐 (5g, 24.8mmol) 在DCM (100mL) 中的混悬液中加入EDC·HCl (6.2g, 33.2mmol) 和三乙胺 (5.2mL, 37.2mmol)。将该混悬液冷却至-50℃, 然后加入在DCM (5mL) 中的甲酸 (1.4mL, 37.2mmol)。将该反应混合物在-50℃搅拌1小时, 然后在4℃搅拌3h。将该溶液用1N HCl稀释, 并用DCM萃取 (2x)。将合并的有机相用盐水洗涤, 并经MgSO₄干燥。过滤, 并浓缩, 得到3.89g (81%收率) 的甲酰基化的甘氨酸, 为油状物 (M+1=194)

[1008] 向甲酰基化的甘氨酸衍生物 (1g, 5.2mmol) 在DCM (30mL) 中的溶液中加入三乙胺 (3.2mL, 23mmol)。将该溶液冷却至-50℃, 并缓慢加入POCl₃ (1.9mL, 20.8mmol)。将该溶液在-50℃搅拌10min, 然后在室温搅拌40min。该溶液变为淡红-棕色。将其用DCM稀释, 并加入20%碳酸钠溶液 (100mL)。将该反应混合物剧烈搅拌15min。将有机相分离两次, 并经MgSO₄干燥。过滤, 并浓缩, 得到所需的异氰基乙酸苄基酯, 定量收率, 将其未经进一步纯化地用于下一个步骤中。

[1009] 在0℃向1,2,4-三唑 (914mg, 13.2mmol) 在无水CH₃CN (20mL) 中的溶液中加入*i*-Pr₂NEt (2.5mL, 14.6mmol)。一旦所有三唑被溶解后, 加入POCl₃ (0.43mL, 4.6mmol)。将该混合物在0℃搅拌2h。加入内酰胺酯16' (1g, 3.31mmol)。将得到的溶液在油浴中在80℃加热16h。将该混合物用冰浴冷却。用EtOAc稀释, 然后加入水。分离水层, 并用EtOAc萃取四次。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 并经MgSO₄干燥。过滤, 并浓缩, 得到淡黄色固体, 将其直接用于下一个步骤中 (M+1=354)。

[1010] 在氮气气氛下将异氰基乙酸苄基酯(892mg, 5.1mmol)在DMF(10 mL)中的溶液冷却至-50℃。加入KOtBu(514mg, 4.6mmol)。将该混合物在-50℃搅拌1h。在-50℃缓慢加入在DMF(5mL)中的以上制备的三唑衍生物(900mg, 2.55mmol)。历经16h使该混合物升温至室温。加入饱和的NH₄Cl水溶液,并将其用EtOAc萃取三次。将合并的萃取物用盐水洗涤(3x),并经MgSO₄干燥。过滤,并浓缩,得到粗制的产物。色谱法(RediSep 24g硅胶柱,用70%在己烷中的EtOAc洗脱)得到886 mg(76%收率)的产物(M+1=460)。

[1011] 向苄酯衍生物(770mg, 1.68mmol)在EtOAc(10mL)和MeOH(30 mL)中的溶液中加入湿的Pd/C(60mg),并将得到的混悬液在氢气气氛下搅拌48h。将该混悬液经Celite过滤,并将得到的溶液浓缩。将粗制的脱苄基的产物(530mg, 86%收率)未经进一步纯化地用于下一个步骤(M+1=370)。

[1012] 向酸(530mg, 1.44mmol)在DCM(10mL)中的混悬液中加入CDI(931mg, 5.75mmol)。将该溶液在室温搅拌2h。将该溶液用冰浴冷却,并加入NH₄OH溶液(6mL)。将该溶液搅拌30min,并将其浓缩。通过过滤收集固体,并用水洗涤,得到422mg(80%)所需产物,为棕色固体。(M+1=369)。

[1013] 向伯酰胺衍生物(422mg, 1.15mmol)在二噁烷(10mL)中的混悬液中加入POCl₃(160μL, 1.7mmol)。将该混悬液在90℃加热2h。将得到的溶液用冰浴冷却,并用饱和的NaHCO₃水溶液淬灭。通过过滤收集固体,得到308mg(77%收率)的所需的氰化物衍生物。(M+1=351)。

[1014] 向氰化物衍生物(150mg, 0.44mmol)在EtOH(4mL)和水(1mL)中的混悬液中加入盐酸羟胺(40mg, 0.57mmol)和碳酸钾(67mg, 0.48 mmol)。将该混悬液在室温搅拌16h。LCMS显示约50%转化。加入更多的盐酸羟胺(40mg, 0.57mmol)和碳酸钾(67mg, 0.48mmol),并再搅拌24h。将该溶液用EtOAc稀释,并用水洗涤。将合并的有机相用盐水洗涤,经MgSO₄干燥。过滤,并浓缩,得到145mg(86%收率)的所需产物。(M+1=384)。

[1015] 向乙酸(0.22mL, 3.8mmol)在THF(5mL)中的溶液中加入CDI(123mg, 0.76mmol)。将该溶液在室温搅拌2h。然后将该溶液倾入含肟衍生物(145mg, 0.38mmol)的烧瓶中,并在70℃加热1小时。将溶剂蒸发,并将粗制的物质混悬于乙酸(8mL)中,并在130℃加热1小时。将溶剂蒸发,并将粗制的物质用水研磨,得到134mg(86%)所需产物(M+1=408)。

[1016] 向酯衍生物(50mg, 0.12mmol)在THF(1mL)中的混悬液中加入氢化铝锂(7mg, 0.18mmol)。将该混悬液在室温搅拌2h。LCMS显示约70%转化,伴有一些其他的副产物和一些残留的原料。加入更多氢化铝锂(4mg),并将该反应混合物在室温再搅拌30min。将该反应混合物用1N HCl淬灭。将该溶液用EtOAc萃取(3x)。将合并的有机相用盐水洗涤,经MgSO₄干燥。过滤,并浓缩,得到20mg(45%收率)的所需的醇产物。(M+1=366)。

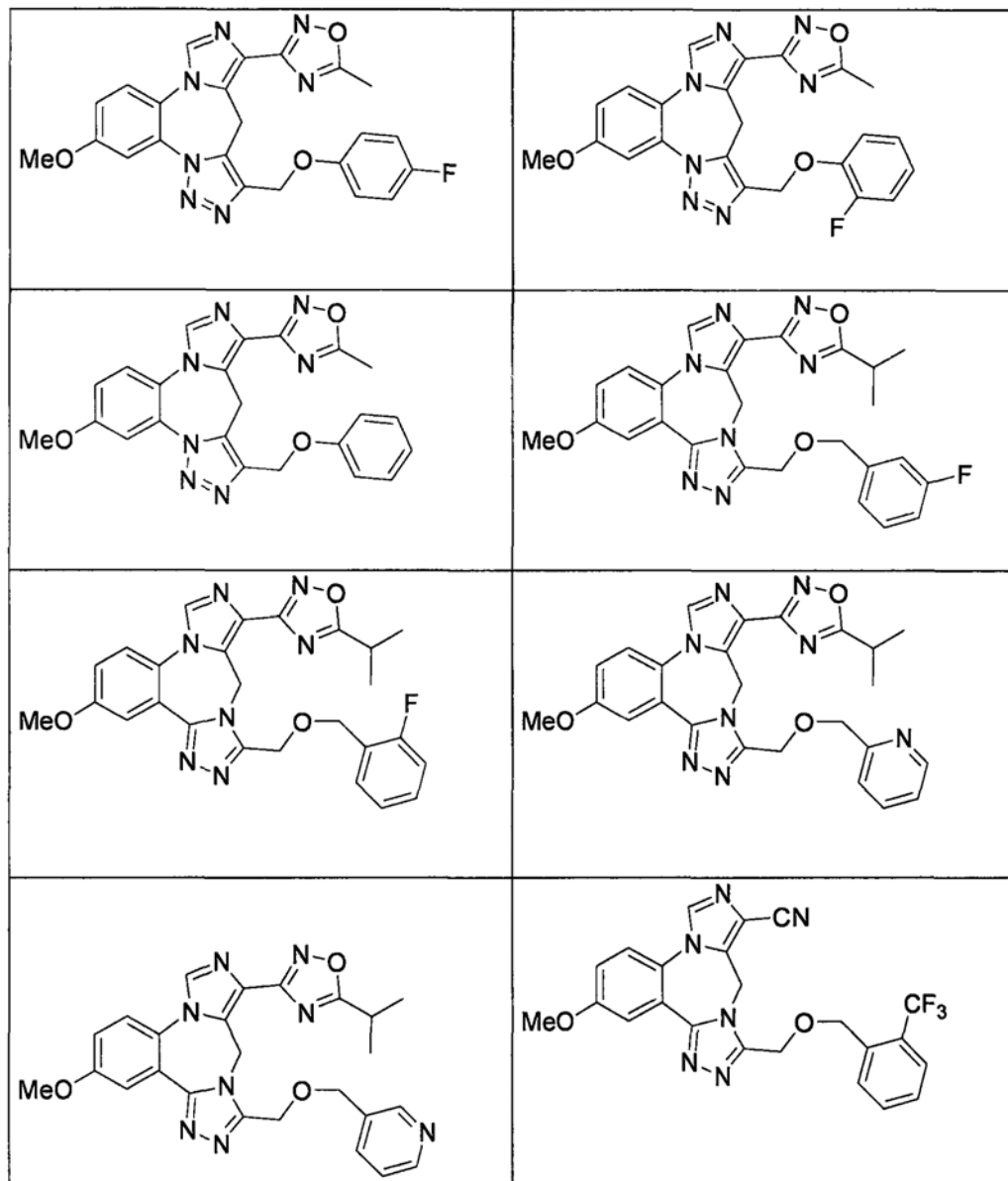
[1017] 向醇(20mg, 0.055mmol)在二噁烷(1mL)中的混悬液中加入POBr₃(31mg, 0.11mmol)。将该反应混合物在110℃加热1小时。将该反应混合物用冰浴冷却,并加入饱和的NaHCO₃水溶液。将得到的溶液用EtOAc(3X)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,并经MgSO₄干燥。将溶剂浓缩,得到22mg(96%收率)的所需产物(M+1=428)。

[1018] 向含烷基溴化物衍生物(22mg, 0.052mmol)的小瓶中加入在二噁烷(1mL)中的3-氟苯酚(58mg, 0.52mmol)和碳酸钾(72mg, 0.52mmol)。将该反应混合物在90℃加热1小时。将该反应混合物用饱和的NaHCO₃水溶液稀释。将得到的溶液用EtOAc萃取(3X)。将合并的有

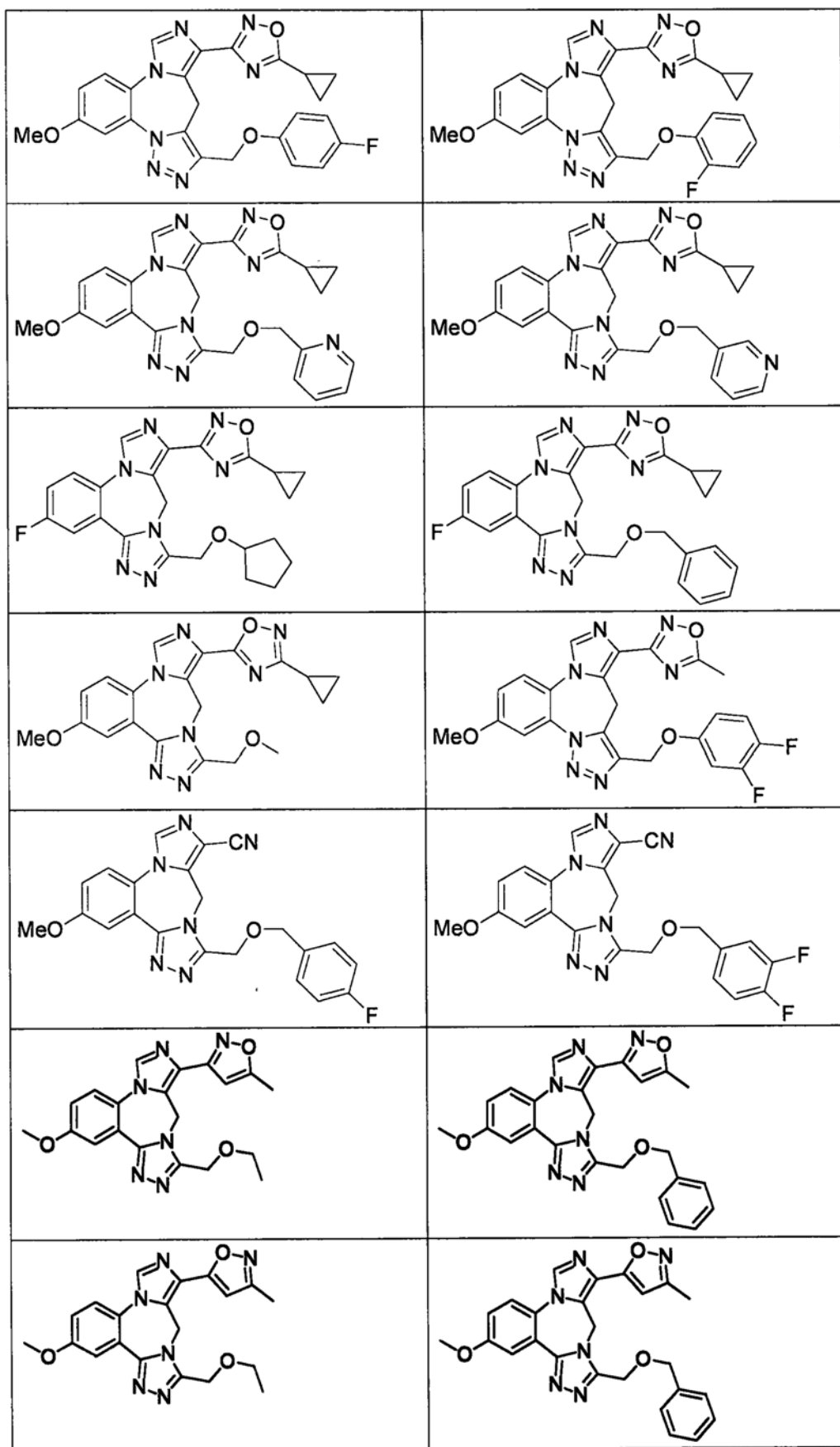
机相用盐水 洗涤,并经MgSO₄干燥。过滤,并浓缩,得到粗制的产物。经制备型 TLC纯化(洗脱系统:EtOAc),得到5mg (21%收率)的所需产物化合物 168 (M+1=460)。H1NMR (CDCl₃) δ 7.87 (1H, s), 7.65 (1H, d, J=3.5Hz), 7.57 (1H, d, J=10Hz), 7.24 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J=3.5, 9Hz), 6.77 (1H, dd, J=2.5, 9.5Hz), 6.72 (2H, m), 5.26 (2H, s), 3.97 (3H, s), 2.48 (3H, s)。

[1019] 进行与方案1至27中所示的那些近似和和类似的反应,在本申请 中也明确包括以下化合物:

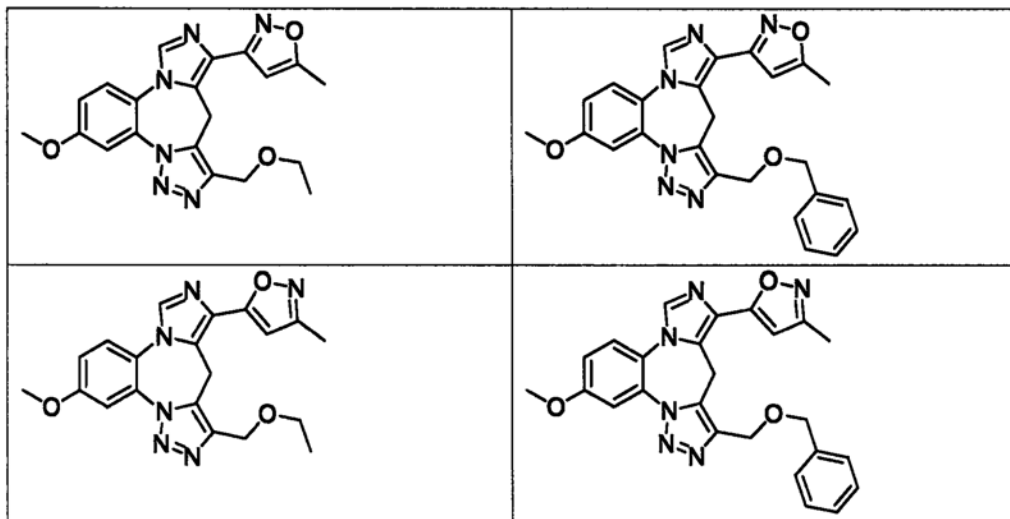
[1020]



[1022]



[1023]



[1024] 实施例105:评价含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体 (GABA_AR) 正向变构调节剂 活性

[1025] 步骤1:建立GABA_AR亚单位 ($\alpha 5$ 、 $\beta 3$ 、 $\gamma 2$ 、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 和 $\alpha 3$) 克隆和 制备相应的cRNAs: GABA_A-R $\alpha 5$ 、 $\beta 3$ 、 $\gamma 2$ 、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 和 $\alpha 3$ 亚单位的人 体克隆获自商业来源 (例如OriGene, <http://www.origene.com>和 Genescript, <http://www.genescript.com>)。将这些克隆改造成pRC、pCDM、pcDNA和pBluescript KSM载体 (用于卵母细胞表达) 或其他等 效表达载体。常规转染试剂 (例如FuGene, Lipofectamine 2000等) 用于 瞬时转染宿主细胞。

[1026] 步骤2-爪蟾卵表达系统中 $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ 、 $\alpha 1\beta 3\gamma 2$ 、 $\alpha 2\beta 3\gamma 2$ 和 $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ 亚 型的功能性 GABA_AR测定:使用T3mMESSAGE mMACHINE试剂盒 (Ambion) 在体外转录编码 $\alpha 5$ 、 $\beta 3$ 、 $\gamma 2$ 、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 和 $\alpha 3$ 亚单位的cRNAs, 并且注入 (以 $\alpha:\beta:\gamma=2:2:1$ 的比例或其他优化条件) 由光滑爪蟾新鲜制 备的卵母细胞。2天培养后,使用TEVC方案形成来自卵母细胞的 GABA-门控Cl⁻电流 (Warner Instruments, Inc., Foster City, CA)。GABA、苯并二氮杂~~革~~和地西洋用作验证 该系统的参比化合物。

[1027] 步骤3-评估测试化合物对 $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ 亚型的激动剂活性和当达到 $EC_{50}=5\mu M$ 选择性 截止值时对 $\alpha 1$ - $\alpha 3$ 偶合 $\beta 3\gamma 2$ 亚型的测试脱靶 (off-target) 活性:在测试化合物的存在下 用TEVC方案测定来自卵母 细胞的GABA-门控Cl⁻电流。用5-点剂量响应测定法测试每种测 试化合 物的正向变构调节剂活性。测试化合物包括一些参比化合物 ($\alpha 5\beta 3\gamma 2$ 亚 型的文献 EC_{50} 值在3-10 μM 的范围)。对每种化合物得到 $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ 亚型 中的 EC_{50} 。如果 $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ 中的 $EC_{50}\leq 5\mu M$,则进一步各自测定另外三 种亚型 ($\alpha 1\beta 2\gamma 2$ 、 $\alpha 2\beta 3\gamma 2$ 和 $\alpha 3\beta 3\gamma 2$) 的 EC_{50} ,以测 试化合物对 $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ 亚型超过另外亚型的选择性。

[1028] 步骤4-评估另外的测试化合物对 $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ 亚型的活性和当达到 $EC_{50}=0.5\mu M$ 选择 性截止值时的测试脱靶活性:使用相同策略测试 第二批测试化合物。但具有较低的 EC_{50} 截 止值 (0.5 μM)。此外,测定 化合物各自的 $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ 亚型的 EC_{50} 。如果包含 $\alpha 5$ 的受体的 $EC_{50}< 0.5\mu M$,则仅测试 $\alpha 1$ - $\alpha 3$ 偶合 $\beta 3\gamma 2$ 亚型。

[1029] 实施例106:评价化合物对GABA_A $\alpha 5$ 受体的结合和正向变构调节 剂活性

[1030] (A) 测试化合物对GABA_AR的结合活性

[1031] 组织培养和膜制备:所述结合在稳定表达GABA_A受体: $\alpha 1\beta 1\gamma 2$, $\alpha 2\beta 3\gamma 2$, $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ 和 $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ 的Ltk细胞进行 (由Merck Co.提供, NJ, USA)。将细胞接种于100mm培养物盘中的

DMEM/F12介质中,其包含10% 血清和抗生素,在5%CO₂中并且允许其生长1-2天。然后通过地塞米松诱导GABA_AR表达如下:对于包含 $\alpha 5$ 的GABA_AR,0.5 μ M进行1天,对于包含 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 和 $\alpha 3$ 的GABA_AR,2 μ M进行3天。诱导后,通过刮进Dulbecco磷酸缓冲盐水(DPBS,pH 7.4,Invitrogen,Carlsbad,CA,USA)收集细胞,并在150x g离心10分钟。通过再混悬和离心,将片状沉淀物洗涤两次。将来自至少5个不同的制备的细胞片状沉淀物混合、混悬于结合试验缓冲液(50mM KH₂PO₄;1mM EDTA;0.2M KCl,pH 7.4)和通过使用Branson Sonifier 150(G.Heinmann,Germany)声波处理制备的膜(3-5次,30秒)中。使用BCA试验(Bio-Rad Labs,Reinach,瑞士)测定蛋白质含量,用牛血清白蛋白作为标准(Sigma Aldrich,St.Louis,MO,USA)。制备等分试样并在-20℃储存,用于进一步用于结合试验。

[1032] 配体结合:通过以下操作获得饱和结合曲线:将膜与增加浓度的(0.01-8nM) [³H] Ro15-1788(Flumazepil,75-85Ci/mmol,PerkinElmer,MA,USA)温孵,非特异性结合在10 μ M地西洋存在下测定。所述测试化合物的 [³H] Ro15-1788结合的抑制在处于或低于K_d值的放射性配体浓度进行,所述K_d值是从所述饱和曲线确定的对于含 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 和 $\alpha 5$ 的GABA_AR的K_d值。

[1033] 所有结合试验在4℃在试验缓冲液中进行1h。总的试验体积是0.5 ml,对于含 $\alpha 5$ 的GABA_AR膜而言含0.2mg/ml蛋白质,对于含 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 和 $\alpha 3$ 的GABA_AR膜而言含0.4mg/ml蛋白质。使用24-细胞收集器经GF/B过滤器过滤(Brandel,Gaithersburg,MD,USA),随后用冰冷的试验缓冲液洗涤3次,终止孵育。将过滤器转移至闪烁瓶,加入5ml闪烁液,涡旋混合并保持在黑暗中。第二天,使用闪烁计数器(Beckman Coulter,Brea,CA,USA)获得放射性。所有试验一式三份。

[1034] 数据分析:使用GraphPad Prism软件(GraphPad Software,Inc.,CA,USA)获得饱和和抑制曲线。未标记的配体的平衡解离常数(K_i值)使用Cheng-Prusoff方程 $K_i = IC_{50} / (1 + S/K_d)$ 确定,其中IC₅₀是抑制50% [³H]配体结合的未标记的配体的浓度,S是放射性配体的浓度,且K_d是放射性配体的平衡解离常数。化合物的log范围(1nM-10 μ M)用于确定K_i值,其显示为来自一式三份试验的平均值 \pm SD。

[1035] (B) 测试化合物对 $\alpha 5\beta 2\gamma 2$ 亚型GABA_AR的正向变构调节剂活性

[1036] 最初在100nM筛选本发明化合物在含GABA_A受体($\alpha 5\beta 2\gamma 2$)的卵母细胞中加强GABA的EC₂₀浓度的能力,使用与以上所示基本上相同的方案。

[1037] 第1天,将1ng/32nL GABA_A $\alpha 5\beta 2\gamma 2$ cDNA注射进入一个卵母细胞。在第2天开始测试。注射入所述卵母细胞的cDNA是 α 、 β 和 γ 的混合物,它们的比例是1:1:10(以重量计),并且要注射入一个卵母细胞的所述混合的3个亚单位的总重量是1ng,体积32nL。被注射的卵母细胞也可在第3天进行测试。在此种情况下,注射入所述卵母细胞的cDNA的量应当被降低20%。

[1038] 本发明的化合物使用以下操作进行测试。

[1039] GABA剂量-效应

[1040] 1).将8个卵母细胞置于OpusXpress的8个腔室中和用改良的Barth盐水(MBS)以3mL/min浇盖于其上。使用用3M KCl(0.5-3兆欧姆)反填充的玻璃电极。卵母细胞的膜电位被电压-钳制在-60mV。

[1041] 2).将从前述测试中获得的平均EC₂₀GABA应用5-6次以稳定卵母细胞。在每一次

的GABA应用之间,将卵母细胞用MBS洗涤5-10min。

[1042] 3).进行GABA剂量-效应来获得EC₂₀GABA值。

[1043] 对照测试(地西洋或3,5-二苯基咪唑-4-甲酸甲酯)

[1044] 1).使用新的卵母细胞来进行新的测试。

[1045] 2).将EC₂₀GABA应用5-6次以稳定卵母细胞。在每一次的GABA 应用之间,将卵母细胞用MBS洗涤5-10min。

[1046] 3).应用EC₂₀GABA来获得电流(I_{GABA})。将卵母细胞用MBS洗涤 5-10min。

[1047] 4).预先应用1μM地西洋或3,5-二苯基咪唑-4-甲酸甲酯40秒,随后将1μM地西洋或3,5-二苯基咪唑-4-甲酸甲酯和EC₂₀GABA共同应用,以获得I_{测试}。I_{测试}除以I_{GABA},以获得加强作用(potentialiation)(%)。

[1048] 多剂量的测试化合物

[1049] 1).重复所述对照测试中的以上的步骤1),2)和3)。

[1050] 2).预先应用第一个浓度的测试化合物40秒,随后将所述测试化合物和EC₂₀GABA共同应用,以获得I_{测试}。I_{测试}除以I_{GABA},以获得加强作用(%)。

[1051] 3).弃去所有测试过的卵母细胞,使用新的卵母细胞,并重复以上的步骤1)和2),以测试同样的化合物的第二个浓度。每个卵母细胞仅用于单个测试化合物的一个浓度。所述步骤重复用于其他测试化合物。

[1052] 在一些实施方案中,本申请的所述化合物对于含α5的GABA_AR具有小于200nM、小于180nM、小于150nM或小于100nM的结合亲和力(如K_i所示)。在一些实施方案中,本申请的所述化合物对于含α5的GABA_AR具有小于50nM的结合亲和力(如K_i所示)。在一些实施方案中,本申请的所述化合物对于含α5的GABA_AR具有小于10nM的结合亲和力(如K_i所示)。

[1053] 在一些实施方案中,与含α1的GABA_AR相比,本申请的所述化合物对于含α5的GABA_AR具有选择性。在一些实施方案中,与含α1的GABA_AR相比,本申请的所述化合物对含α5的GABA_AR具有超过50-倍、超过100-倍、超过500-倍或超过1000-倍的选择性。

[1054] 在一些实施方案中,本申请的所述化合物对含α5的GABA_AR具有小于500nM、小于100nM或小于50nM的EC₅₀。在一些实施方案中,本申请的所述化合物对含α5的GABA_AR具有小于25nM的EC₅₀。

[1055] 在一些实施方案中,本申请的所述化合物在100nM加强含α5的GABA_AR超过10%、超过25%、超过50%或超过75%。在一些实施方案中,本申请的所述化合物在1000nM加强含α5的GABA_AR超过10%、超过25%、超过50%或超过75%在1000nM。

[1056] 结合和PAM功能活性测试的筛选结果总结在下表1和2中。

[1057] 以下表1说明了与本发明的化合物相关的GABA α5结合K_i:

[1058] 表1

[1059]

GABA $\alpha 5$ 结合 K_i 值(nM)		
< 99 nM	100 – 1000 nM	> 1000 nM
化合物 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 44, 55, 101, 103, 105, 107, 108, 114, 128, 153, 158, 162, 163, 164, 166, 169, 171, 172, 173, 174, 175, 177, 179, 5, 47, 48, 49, 51, 52, 53, 54, 56, 102, 104, 106, 111, 112, 118, 120, 126, 127, 130, 133, 137, 145, 147, 148, 149, 155, 156, 157, 160, 165, 168, 178, 45, 46, 109, 122, 129, 132, 150, 151, 159, 161, 167, 176	化合物 50, 110, 113, 115, 119, 124, 125, 134, 136, 138, 139, 141, 143, 144, 146, 170,	化合物 116, 117, 121, 123, 131, 135, 140, 142, 143, 152, 154,

[1060] 以下表2说明了与本发明的化合物相关的GABA $\alpha 5$ 功能加强:

[1061] 表2

[1062]

GABA $\alpha 5$ 功能数据	
20 – 49% @ 100 nM	> 50% @ 100 nM
化合物 1, 2, 9, 11, 48, 45, 55, 109, 110, 111, 118, 120, 126, 127, 128, 130, 132, 137, 147, 148, 153, 155, 158, 162, 163, 175	化合物 113, 114, 145, 149, 160, 171, 172, 173, 174, 176, 177, 178, 179

[1063] 与GABA $\alpha 1$, GABA $\alpha 2$ 或GABA $\alpha 3$ 相比,本发明选择的化合物显示了>10-倍结合选择性。

[1064] 实施例107:3,5-二苯基吡嗪-4-甲酸甲酯在老年受损(AI)大鼠中的作用

[1065] 相当于van Niel等人J.Med.Chem.48:6004-6011(2005)中化合物 编号6的3,5-二苯基吡嗪-4-甲酸甲酯是包含 $\alpha 5$ 的GABA_A R选择性激动剂。其具有的 $\alpha 5$ 体外效力为+27 (EC₂₀)。使用RAM任务研究3,5-二 苯基吡嗪-4-甲酸甲酯在老年受损大鼠中的作用。此外,还研究了3,5-二 苯基吡嗪-4-甲酸甲酯在包含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体中的受体占有率。

[1066] (A) 3,5-二苯基吡嗪-4-甲酸甲酯在使用辐射臂迷宫(RAM)行为任务的老年受损大鼠中的作用

[1067] 在辐射臂迷宫(RAM)行为任务中使用媒介物对照品和4种不同剂量 水平的3,5-二

苯基吡嗪-4-甲酸甲酯(0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg和 3mg/kg,腹膜内)评价3,5-二苯基吡嗪-4-甲酸甲酯对老年受损(AI)大鼠的空间记忆保留的体内作用。使用8只AI大鼠完成RAM行为任务。对全部8只大鼠测试所有5种治疗条件(媒介物和4种剂量水平)。

[1068] 所用的RAM仪器由8个等距间隔臂组成。升起的迷宫臂(7cm宽 ×75cm长)从八角形中心平台(30cm直径,51.5cm高)的每个平面中投射出来。臂上的透明侧壁是10cm高和以65°角度形成波谷。食物孔(4cm 直径,2cm深)位于每一个臂的远端。Froot Loops™(Kellogg Company) 用作奖赏。可以放置由Plexiglas™(30cm高×12cm宽)构成的块以防止进入任意的臂。还提供了围绕仪器的大量额外的迷宫线索。

[1069] 最初使AI大鼠进行预先训练试验(Chappell等人 Neuropharmacology 37:481-487,1998)。预先训练试验由习惯期(4天)、有关标准赢得-替换任务的训练期(18天)和另一个训练期(14天)组成,在另一个训练期中,在实验者提供指定的小组臂之间添加短暂的延迟期(例如可利用的5个臂和封闭的3个臂)和完成8-臂赢得-替换任务(即,使用所有8个可利用的臂)。

[1070] 在习惯期中,大鼠熟悉迷宫8-分钟期限,连续4天。在这些期限的各种过程中,食物奖赏分散于RAM上,最初在中心平台和臂上,然后逐步限于臂上。在习惯期后,使用标准训练方案,其中食物颗粒位于每个臂的末端。大鼠每天接受一次训练,持续18天。当得到全部8个食物颗粒或进行16种选择时或15分钟后,终止每一每日训练。这一训练期完成后,进行第二个训练期,其中通过在试验过程中施加短暂延迟增加记忆要求。在每一试验开始时,封闭8-臂迷宫的3个臂。允许大鼠得到在这一最初试验“信息期”过程中允许进入的5个臂上的食物。然后从迷宫中取出大鼠60秒,在此过程中,取出迷宫上的屏障,由此能够进入所有8个臂。然后将大鼠放回到中心平台上,使其能够在本试验的这种“保留试验”期过程中得到剩余的食物奖赏。封闭的臂的身份和构造在试验自始至终可变。

[1071] 追踪AI大鼠在保留试验期过程中形成的“错误”数量。如果大鼠从已经在试验预先延迟期中找回食物的臂中进入或大鼠在延迟后期限中重新探访已经探访过的臂,则错误在本试验中发生。

[1072] 完成预先训练试验后,对大鼠进行在信息期(提供一些封闭的臂)与保留试验(提供所有的臂)之间具有更延长延迟间隔的试验,即2-小时延迟。在延迟间隔过程中,大鼠在装载其各自寄居笼上准备仍然去试验室内的迷宫侧面。在每日试验前30-40分钟用如下5种条件在一个时间点预处理AI大鼠:1)媒介物对照品-5%二甲亚砜,25%聚乙二醇300和70%蒸馏水;2)3,5-二苯基吡嗪-4-甲酸甲酯,0.1mg/kg;3)3,5-二苯基吡嗪-4-甲酸甲酯,0.3mg/kg;4)3,5-二苯基吡嗪-4-甲酸甲酯,1mg/kg;和5)3,5-二苯基吡嗪-4-甲酸甲酯,3mg/kg;通过腹膜内(i.p.)注射。每隔一天施用一次注射,间隔有洗涤掉的天数。用所有5种条件在测试期内处理每只AI大鼠。为了均衡任何潜在的偏好,使用升-降剂量系列评价药物作用,即首先在升序中施用剂量系列,然后在降序中重复。因此,每种剂量具有两个测定值。

[1073] 参数统计(配对t-检验)用于比较上下文中不同剂量的3,5-二苯基吡嗪-4-甲酸甲酯和媒介物对照品AI大鼠在2小时延迟版本的RAM任务中的保留试验性能(参见图1)。使用3mg/kg 3,5-二苯基吡嗪-4-甲酸甲酯治疗在试验中发生的错误平均数(错误平均数±平均值的标准误(SEM) = 1.31 ± 0.40)明显低于使用媒介物对照品的平均数(错误平均数

$\pm \text{SEM} = 3.13 \pm 0.62$)。相对于媒介物对照品治疗,3,5-二苯基吡嗪-4-甲酸甲酯在3mg/kg显著地改善了记忆性能($t(7) = 4.233, p = 0.004$)。

[1074] 当用0.3mg/kg TB21007即包含 $\alpha 5$ 的GABA_A R反激动剂同时治疗 AI大鼠时,3mg/kg的治疗剂量无效。使用合并的TB21007/3,5-二苯基吡嗪-4-甲酸甲酯治疗(0.3mg/kg TB21007与3mg/kg 3,5-二苯基吡嗪-4-甲酸甲酯)的大鼠形成的错误平均数为 2.88 ± 1.32 ,且与用媒介物对照品治疗的大鼠相比无差异(3.13 ± 1.17 平均误差)。因此,3,5-二苯基吡嗪-4-甲酸甲酯对空间记忆的作用是GABA_A $\alpha 5$ 受体-依赖性作用(参见图1)。

[1075] (B) 3,5-二苯基吡嗪-4-甲酸甲酯对含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体占有率的作用

[1076] 动物

[1077] 成年雄性Long Evans大鼠(265-295g,Charles River,Portage, MI,n=4/组)用于GABA_A $\alpha 5$ 受体占有率研究。使大鼠各自寄居在通风的不锈钢12:12光照/黑暗周期的格栅架中。可以随意取食和饮水。在另外的行为活动剂量的化合物接触评价研究中,年轻或老年Long Evan大鼠(n=2-4/组)用于这些研究。

[1078] 化合物

[1079] Ro 15-4513用作海马和小脑中GABA_A $\alpha 5$ 受体位点的受体占有率(RO)示踪物。基于相对于包含其他 α 亚单位的GABA_A受体对GABA_A $\alpha 5$ 受体的选择性和因为成功地用于动物和人中的GABA_A $\alpha 5$ RO研究将Ro 15-4513选做示踪物(例如,参见Lingford-Hughes等人,J.Cereb.Blood Flow Metab.22:878-89(2002);Pym等人,Br.J.Pharmacol.146:817-825(2005);和Maeda等人,Synapse 47:200-208(2003))。将Ro 15-4513(1 μ g/kg)溶于25%羟基丙基 β -环糊精,在RO评价前20'静脉注射施用。由Nox Pharmaceuticals(India)合成3,5-二苯基吡嗪-4-甲酸甲酯(0.1-10mg/kg),溶于25%羟基丙基 β -环糊精,在示踪物注射前15'静脉注射施用。除最高剂量的3,5-二苯基吡嗪-4-甲酸甲酯(10mg/kg)外,施用0.5ml/kg体积的化合物,由于溶解度局限而将其以1ml/kg的体积施用。

[1080] 组织制备和分析

[1081] 在示踪物注射后20'通过脱颈椎处死大鼠。快速取出完整的脑,用无菌水适度冲洗。将主干血液采集入EDTA包被的微量离心管,贮存在湿冰上,直到研究完成为止。剖离海马和小脑,贮存在1.5ml微量离心管中,置于湿冰上,直到组织提取为止。在药物首次用于试验的大鼠中,采集6个皮质脑组织样品用于生成空白和标准曲线样品。

[1082] 将包含0.1%甲酸的乙腈以4倍于组织样品重量的体积加入到每一样品中。就标准曲线(0.1-30ng/g)样品而言,计算的标准品体积减去乙腈体积。匀化样品(FastPrep-24,Lysing Matrix D;5.5m/s,60秒;或使用声波探头探测仪的7-8瓦功率;Fisher Scientific),以14,000rpm离心16-分钟。用300 μ l无菌水(pH6.5)稀释(100 μ l)上清液。然后充分混合该溶液,通过LC/MS/MS分析Ro 15-4513(示踪物)和3,5-二苯基吡嗪-4-甲酸甲酯。

[1083] 就血浆接触而言,将血样以14000rpm离心16分钟。离心后,将来自每一样品的50 μ l上清液(血浆)加入到200 μ l乙腈+0.1%甲酸中。就标准曲线(1-1000ng/ml)样品而言,计算的标准品体积减去乙腈体积。用超声水浴将样品声波处理5分钟,然后以16000RPM离心30分钟。从每一样品小瓶中取出100 μ l上清液,放入新玻璃自动采样小瓶中,然后添加300 μ l无菌水(pH 6.5)。然后充分混合溶液,通过LC/MS/MS分析3,5-二苯基吡嗪-4-甲酸甲

酯。

[1084] 通过比例方法测定受体占有率,该方法比较在海马中的占有率(高 GABA_Aα5受体密度的区域)与小脑中的占有率(具有低GABA_Aα5受体密度的区域),另外通过高剂量的GABA_Aα5负变构调节剂L-655,708 (10 mg/kg,静脉注射)以确定完全占有率。

[1085] 给予媒介物、然后静脉注射施用1μg/kg示踪物Ro 15-4513导致 Ro 15-4513在海马(1.93±0.05ng/g)中的水平高于在小脑中的水平(0.36±0.02ng/g) >5-倍。3,5-二苯基吡嗪-4-甲酸甲酯(0.01-10mg/kg,静脉注射)以剂量依赖性方式减少了Ro 15-4513在海马中的结合,但以 10mg/kg, i.v.的剂量不影响Ro 15-4513的小脑水平(图2),显示>90%的占有率(图3)。基于比例方法或使用L-755,608以确定占有率,对于3,5-二苯基吡嗪-4-甲酸甲酯为1.8mg/kg或1.1mg/kg,两种计算R₀的方法产生与ED₅₀酯值极为类似的结果。

[1086] 以0.01mg/kg静脉注射时3,5-二苯基吡嗪-4-甲酸甲酯接触在血浆和海马中低于定量限(BQL),但在低水平以0.1mg/kg静脉注射可在海马中检测到(参见表3)。海马接触在剂量从0.1增加至1mg/kg静脉注射时增加10-倍时为线性的,导致12-倍的接触增加。使剂量从1增加至10mg/kg静脉注射,接触仅增加~5-倍。当剂量从1增加至10mg/kg静脉注射时,血浆接触增加12-倍。

[1087] 表3:使用3,5-二苯基吡嗪-4-甲酸甲酯的%GABA_A α5受体占有率(0.01-10mg/kg,静脉注射)。在年轻Long Evans大鼠中治疗组的3,5-二苯基吡嗪-4-甲酸甲酯的海马和血浆接触。

[1088]	剂量(mg/kg, 静脉注射)	%RO (L-655,708 方法) (SEM)	%RO (比例方法) (SEM)	血浆 ng/mL (SEM)	海马 ng/g (SEM)
	0.01	19.2 (11.1)	15.7 (9.1)	BQL	BQL
	0.1	16.4 (4.9)	13.4 (4.0)	BQL	14.6 (3.5)
	1	38.5 (11.2)	31.5 (9.1)	62.8 (6.1)	180.0 (10.3)
	10	110.0 (6.6)	90.2 (5.4)	763.5 (85.7)	947.2 (51.3)

[1089] 在老年Long-Evans大鼠中进行另外的研究以确定在认知研究中行为相关剂量的接触。还确定在年轻Long-Evans大鼠中的接触以关联在年轻Long-Evans大鼠中进行的受体占有率研究。在年轻和老年 Long-Evans大鼠中的接触相对地类似(表4,图4)。从1-3mg/kg增加剂量3-倍ip导致在年轻和老年大鼠中的接触大于剂量成比例的增加,其中在海马和血浆中的增加在4.5-6.6-倍。

[1090] 表4:治疗组的3,5-二苯基吡嗪-4-甲酸甲酯在年轻Long Evans大鼠中的海马和血浆接触

[1091]		年轻	年轻	老年	老年
	剂量 (mg/kg, ip)	海马 ng/g (SEM)	血 浆 ng/mL (SEM)	海 马 ng/g (SEM)	血 浆 ng/mL (SEM)
	1	25.9 (1.7)	20.0 (1.4)	38.8 (21.7)	45.2 (29.6)
	3	129.1 (22.4)	132.9 (19.5)	177.5 (19.5)	196 (18.2)

[1092] 在R0研究中,180ng/g在海马中的接触(1mg/kg,静脉注射)表示 根据用于测定R0的方法的不同而不同的32-39%受体占有率。这种接 触与使用3mg/kg, i. p. 老年大鼠中观察到的结果相差无几,从而表明 30-40%R0是这种模型中认知效力所需的。

[1093] 这些研究显示3,5-二苯基咪唑-4-甲酸甲酯产生GABA_A5受体占有 率的剂量依赖性增加。3,5-二苯基咪唑-4-甲酸甲酯还显示良好的脑接触, 其中脑/血浆之比>1。这些研究还显示3,5-二苯基咪唑-4-甲酸甲酯通过 对GABA_A5亚型受体的正变构调节作用产生其认知增强作用。

[1094] 实施例108:3-甲氧基-7-甲基-9H-苯并[f]咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并 [4,3-d][1,4]二氮杂^草-10-甲酸乙酯在老年受损(AI)大鼠中的作用

[1095] 3-甲氧基-7-甲基-9H-苯并[f]咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4] 二氮杂^草-10-甲酸乙酯相当于Acher mann等人Bioorg.Med.Chem. Lett.,19:5746-5752(2009)中的化合物编号49,其为选择性的包含α5 的GABA_A R激动剂。

[1096] 使用媒介物对照品(25%环糊精,测试3次:升/降系列开始时、中 间和结束时)和6种不同剂量水平(0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg和30mg/kg,每种剂量测试2次)的3-甲氧基-7-甲基-9H-苯并[f] 咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]二氮杂^草-10-甲酸乙酯在基本上与 实施例107(A)中所述任务类似的辐射臂迷宫(RAM)行为任务中评价3- 甲氧基-7-甲基-9H-苯并[f]咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]二氮杂^草-10-甲酸乙酯对老年受损(AI)大鼠的空间记忆保留的体内作用。使用 相同的媒介物对照品和剂量的3-甲氧基-7-甲基-9H-苯并[f]咪唑并 [1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]二氮杂^草-10-甲酸乙酯重复相同实验,其 中将媒介物对照品测试5次,将3mg/kg剂量的3-甲氧基-7-甲基-9H-苯 并[f]咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]二氮杂^草-10-甲酸乙酯测试4 次,将另外剂量的3-甲氧基-7-甲基-9H-苯并[f]咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑 并[4,3-d][1,4]二氮杂^草-10-甲酸乙酯测试2次。

[1097] 参数统计(配对t-检验)用于比较AI大鼠在上下文中不同剂量的3- 甲氧基-7-甲基-9H-苯并[f]咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]二氮杂^草-10-甲酸乙酯和媒介物对照品下、在4小时延迟版本的RAM任务中 的保留试验性能(参见图5)。相对于媒介物对照品治疗,3-甲氧基-7-甲 基-9H-苯并[f]咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]二氮杂^草-10-甲酸乙 酯在3mg/kg ($t(7) = 4.13, p = 0.004$ 或 $t(7) = 3.08, p = 0.018$)和10mg/kg ($t(7) = 2.82, p = 0.026$)显著地改善了记忆性能。

[1098] 按照基本上与如实施例107 (B) 中所述类似的方法 (参见上文), 还研究了3-甲氧基-7-甲基-9H-苯并[f]咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4] 二氮杂~~革~~草-10-甲酸乙酯对包含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体占有率的作用。本研究 显示3-甲氧基-7-甲基-9H-苯并[f]咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4] 二氮杂~~革~~草-10-甲酸乙酯(0.01-10mg/kg, 静脉注射)以10mg/kg静脉注射的 剂量减少了Ro 15-4513在海马中的结合, 对Ro 15-4513小脑水平无影响 (图6), 显示占有率>90% (图7)。

[1099] 实施例109: 6,6二甲基-3-(3-羟基丙基)硫-1-(噻唑-2-基)-6,7-二氢-2-苯并噻吩-4 (5H)-酮在使用莫里斯水迷宫的行为任务的老年受损大鼠中 的作用

[1100] 6,6二甲基-3-(3-羟基丙基)硫-1-(噻唑-2-基)-6,7-二氢-2-苯并噻吩 -4 (5H)-酮相当于Chambers等人J. Med. Chem. 46:2227-2240 (2003) 中的化合物44, 其为包含 $\alpha 5$ 的选择性GABA_A R激动剂。

[1101] 在莫里斯水迷宫行为任务中评价6,6二甲基-3-(3-羟基丙基)硫-1-(噻 唑-2-基)-6,7-二氢-2-苯并噻吩-4 (5H)-酮对老年受损 (AI) 大鼠的空间记忆 保留的体内作用。水迷宫是被一组相对于迷宫的新图案围绕的池。水迷 宫的训练方案可以基于已经证实为海马依赖性的改进的水迷宫任务 (deHoz等人, Eur. J. Neurosci., 22:745-54, 2005; Steele 和Morris, Hippocampus 9:118-36, 1999)。

[1102] 给认知受损的老年大鼠单侧心室外侧植入套管。立体定位坐标是距 冠矢点后1.0mm、距中线侧1.5mm和距头盖骨表面侧面3.5mm。约1 周恢复后, 预先在水迷宫中训练大鼠2天 (每天6次试验) 以确定池表面 下隐藏的水下逃逸平台的位置, 其中逃逸平台位置隔天改变。在预先训 练过程中不给予脑室内 (ICV) 输注。

[1103] 在预先训练后, 大鼠接受100 μ g在5 μ l DMSO中的6,6二甲基-3-(3- 羟基丙基)硫-1-(噻唑-2-基)-6,7-二氢-2-苯并噻吩-4 (5H)-酮 (n=6) 或媒介 物DMSO (n=5) 40min的ICV输注, 然后进行水迷宫训练和测试。训 练由每天8次试验、持续2天组成, 其中隐藏的逃逸平台保持在相同位 置。给予大鼠60秒以确定平台位置, 其中有60秒试验间隔期间。在训 练结束后24h对大鼠给予探头试验 (120秒), 其中取出逃逸平台。在训 练过程中, 存在4个块, 其中每个块具有4次训练试验。

[1104] 用媒介物和6,6二甲基-3-(3-羟基丙基)硫-1-(噻唑-2-基)-6,7-二氢-2-苯并噻吩-4 (5H)-酮治疗的大鼠在训练开始时几乎同时发现逃逸平台 (块 1)。在该块的训练中, 用媒介物和6,6二甲基-3-(3-羟基丙基)硫-1-(噻唑 -2-基)-6,7-二氢-2-苯并噻吩-4 (5H)-酮治疗的大鼠均花费约24秒找到逃 逸平台。然而, 用6,6二甲基-3-(3-羟基丙基)硫-1-(噻 唑-2-基)-6,7-二氢-2-苯并噻吩-4 (5H)-酮治疗的大鼠能够在训练结束时 (块4) 比那些仅用媒介 物治疗的大鼠更熟练地找到平台 (即较快者)。在块4中, 用6,6二甲基 -3-(3-羟基丙基)硫-1-(噻唑-2-基)-6,7-二氢-2-苯并噻吩-4 (5H)-酮治疗的 大鼠花费约9.6秒找到逃逸平台, 而用媒介物治疗的大鼠花费约19.69 秒。这些结果表明6,6二甲基-3-(3-羟基丙基)硫-1-(噻唑-2-基)-6,7-二氢-2-苯并噻吩-4 (5H)-酮改善了大鼠水迷宫任务的学习 (参见图8 (A))。

[1105] 在训练后24h的测试试验过程中, 取出逃逸平台。大鼠的探查/游泳 模式用于确定大鼠是否记忆了试验前训练过程中放置的逃逸平台的位 置, 以测试大鼠的长期记忆力。在

本试验中,“目标环形套管”是在预先 试验训练过程中放置平台位置的区域周围的逃逸平台大小1.5倍的指定 区域。“相对的环形套管”是与目标环形套管大小相同的对照区域,其位于池中目标环形套管相对的位置上。如果大鼠具有良好的长期记忆力,则它们可以趋向于探查试验前训练过程中平台位置周围的区域(即“目标”环形套管;而不是“相对的”环形套管)。“环形套管中的时间”是以秒 计的大鼠花费在目标或相对环形套管区域中的时间的量。环形套管中的“交叉通过次数(#)”是大鼠游泳通过目标或相对的环形套管区域的次数。

[1106] 接受媒介物的大鼠花费相同的时间在目标环形套管和相对的环形 套管中,表示这些大鼠显然没有记忆预先试验训练过程中平台的位置。相反,用6,6二甲基-3-(3-羟基丙基)硫-1-(噻唑-2-基)-6,7-二氢-2-苯并噻吩-4(5H)-酮治疗的大鼠在目标环形套管中和交叉通过“目标环形套管”花费的时间明显地比它们花费在它们在“相对的环形套管”中的时间更长或比它们在其中交叉通过的次数更频繁。这些结果表明6,6二甲基-3-(3-羟基丙基)硫-1-(噻唑-2-基)-6,7-二氢-2-苯并噻吩-4(5H)-酮改善了大鼠在水迷宫任务中的长期记忆(参见图8(B)和8(C))。

[1107] 本发明的化合物显示对GABA_A α5受体的正变构调节作用(例如,参见实施例106)。这些化合物将促进GABA_A α5受体上GABA的作用。因此,本发明的化合物应在老年受损动物(例如大鼠)中产生认知促进作用,与其他GABA_A α5受体选择性激动剂所产生的作用类似,例如3,5-二苯基哒嗪-4-甲酸甲酯、3-甲氧基-7-甲基-9H-苯并[f]咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]二氮杂~~革~~^草-10-甲酸乙酯和6,6二甲基-3-(3-羟基丙基)硫-1-(噻唑-2-基)-6,7-二氢-2-苯并噻吩-4(5H)-酮(例如,参见实施例28-30)。

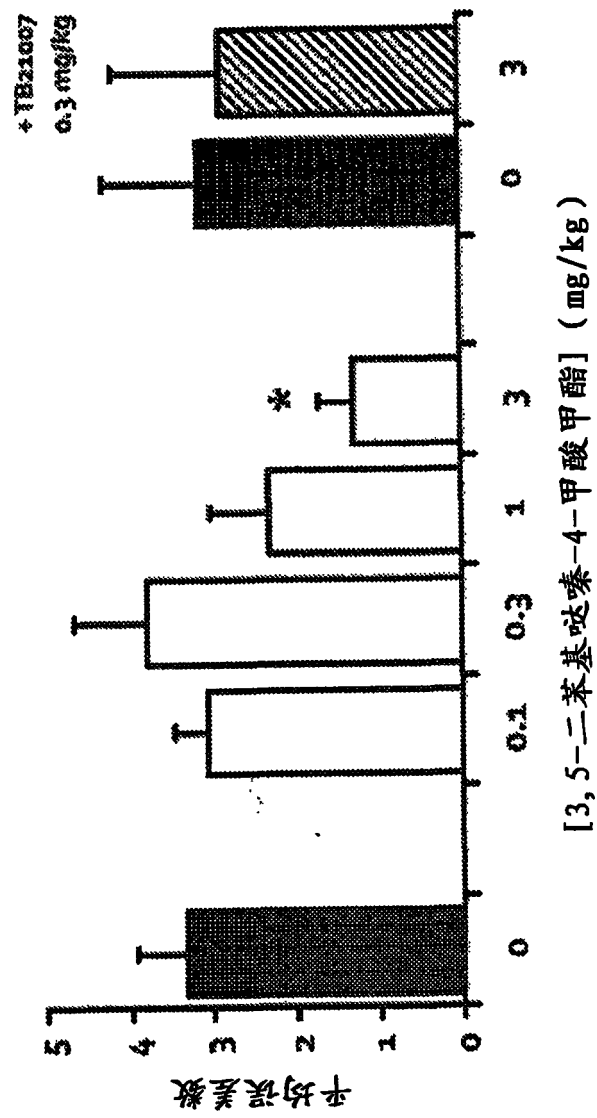


图1

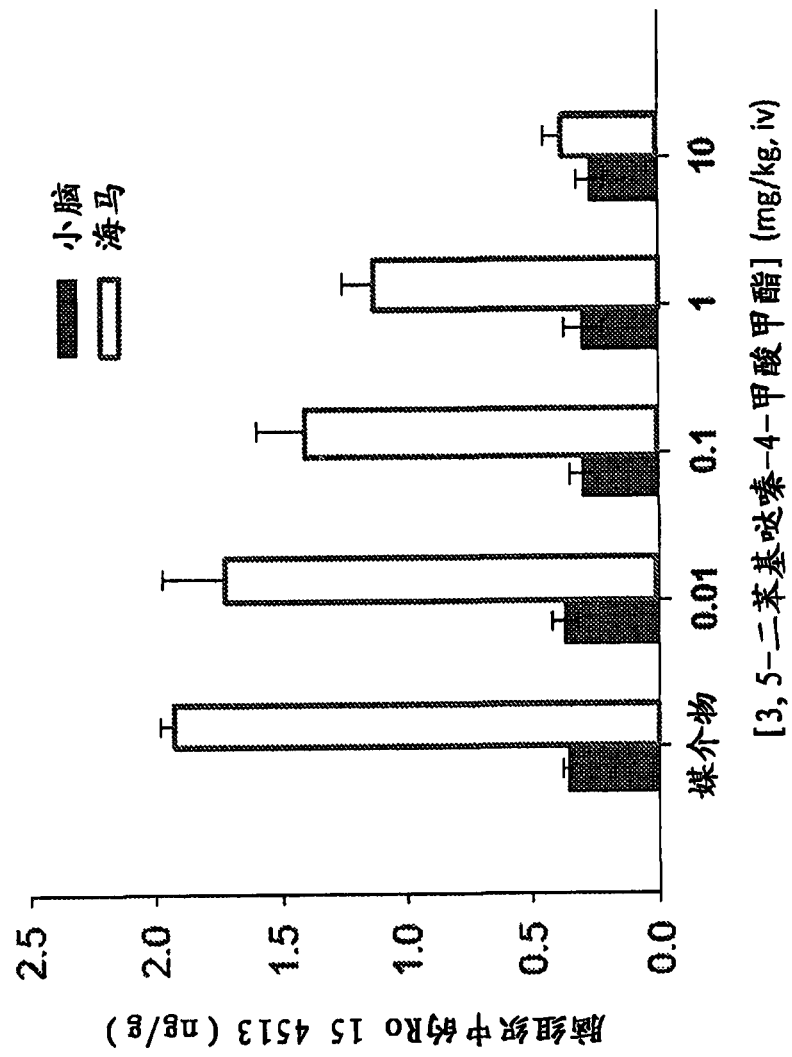


图2

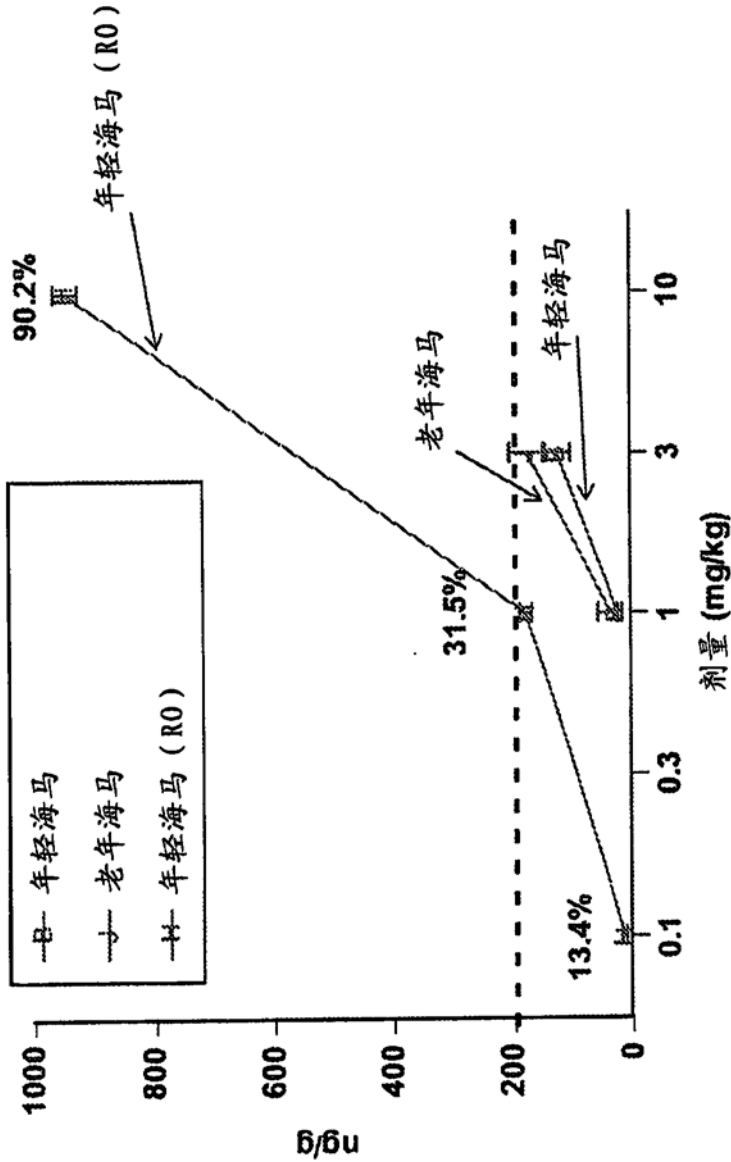


图4

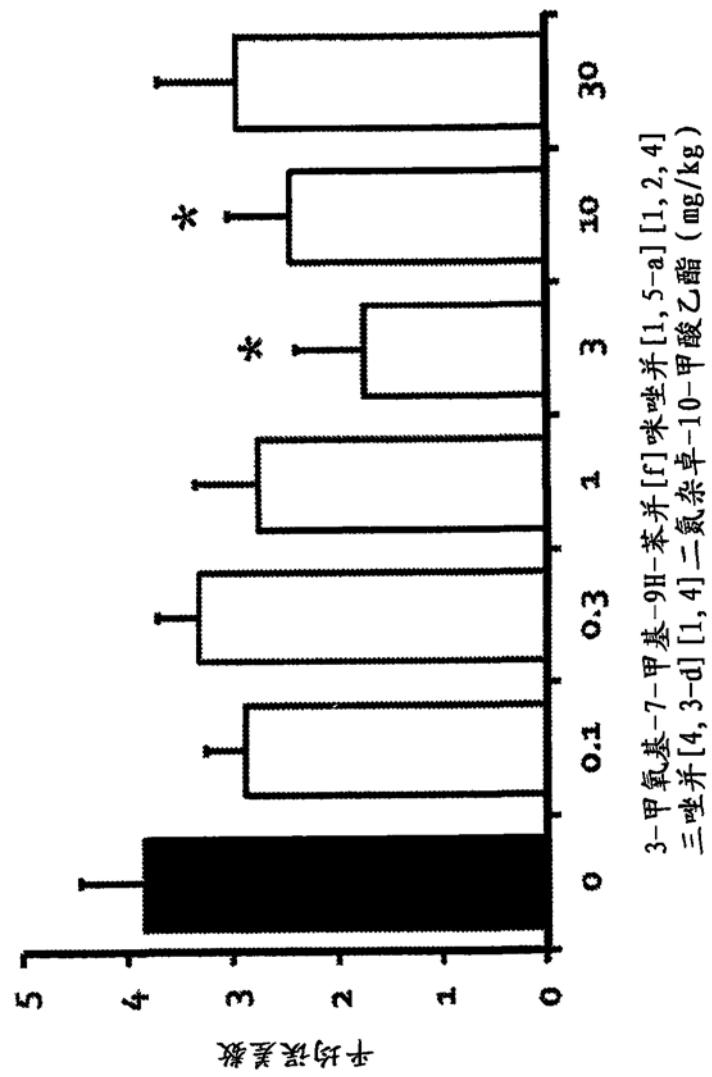


图5

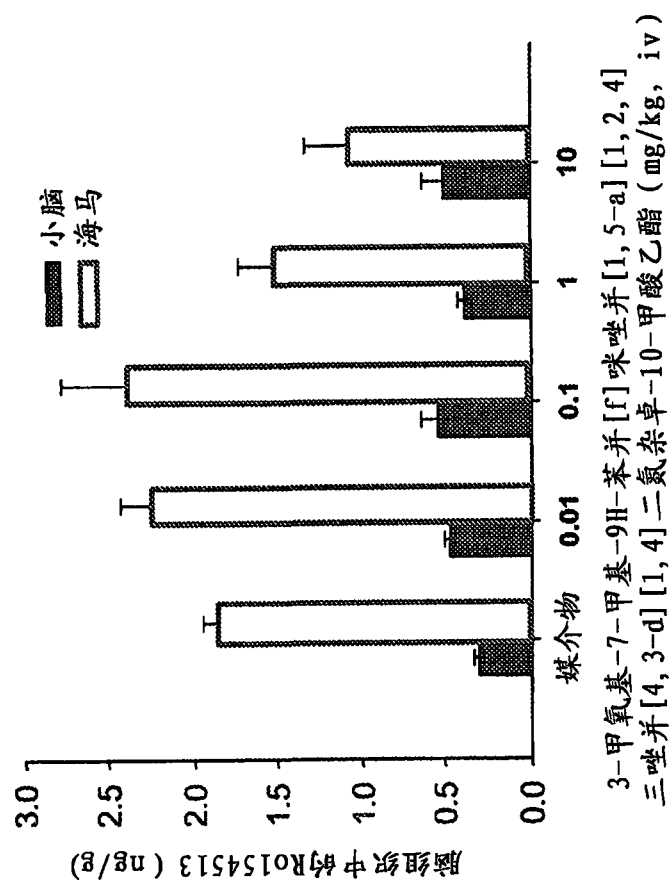


图6

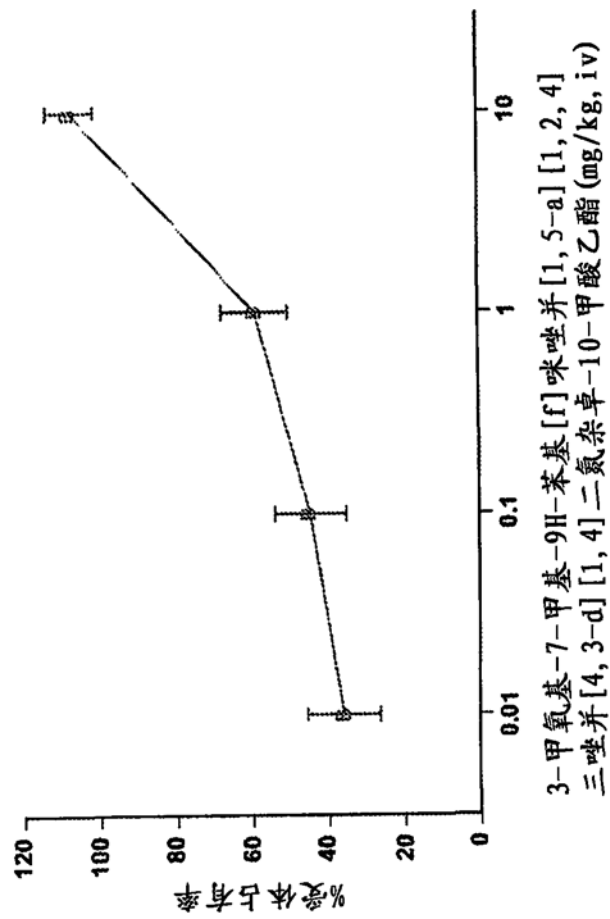


图7

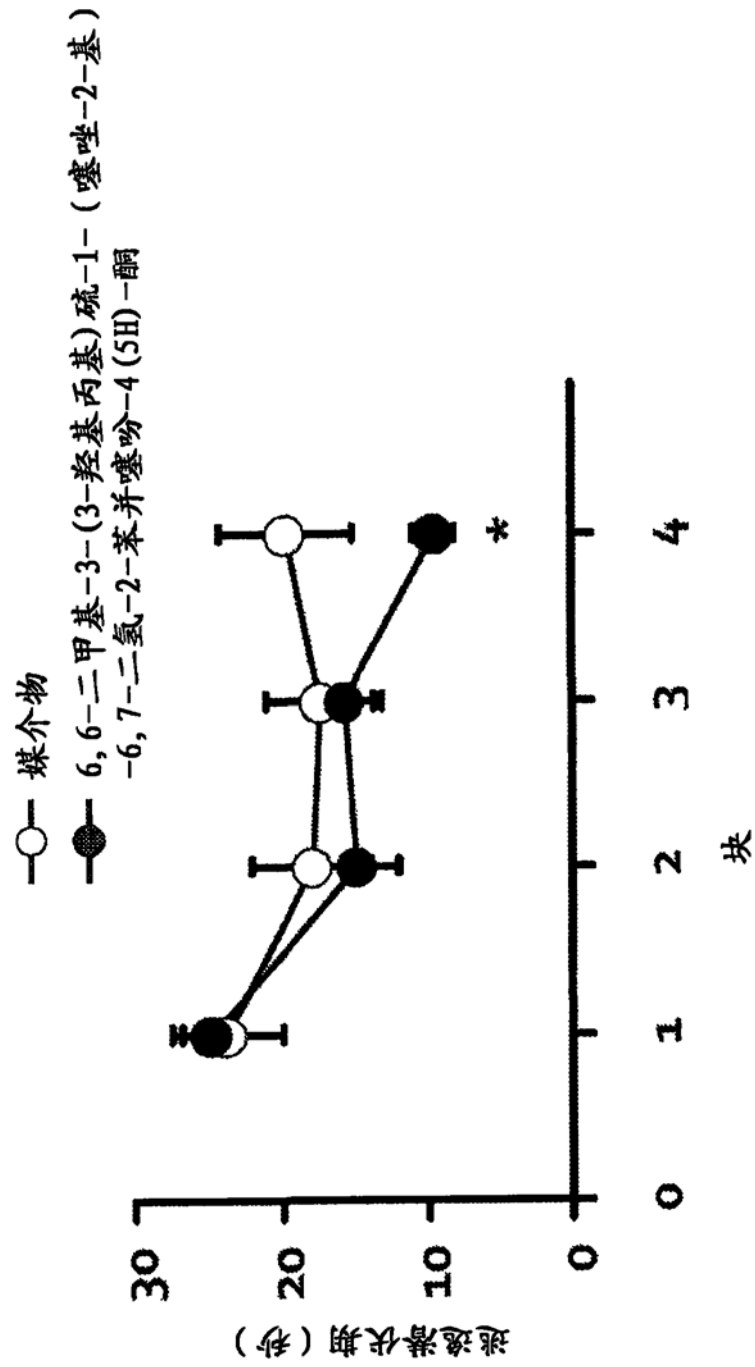


图8(A)

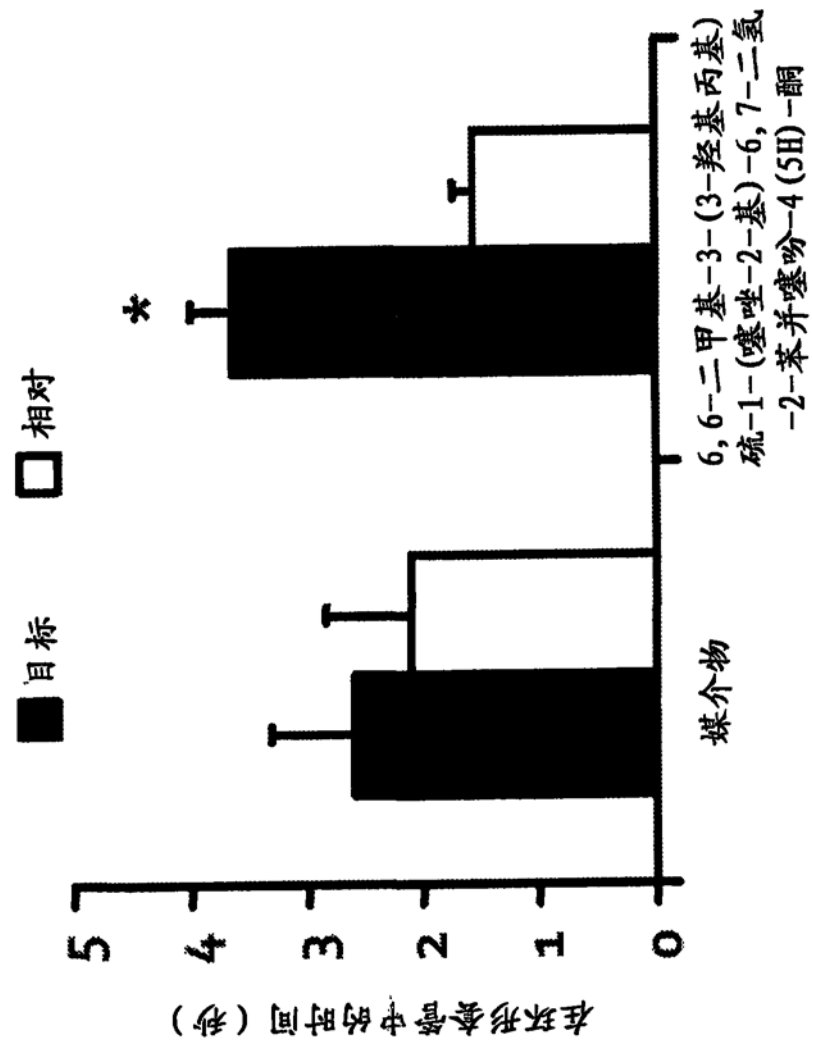


图8 (B)

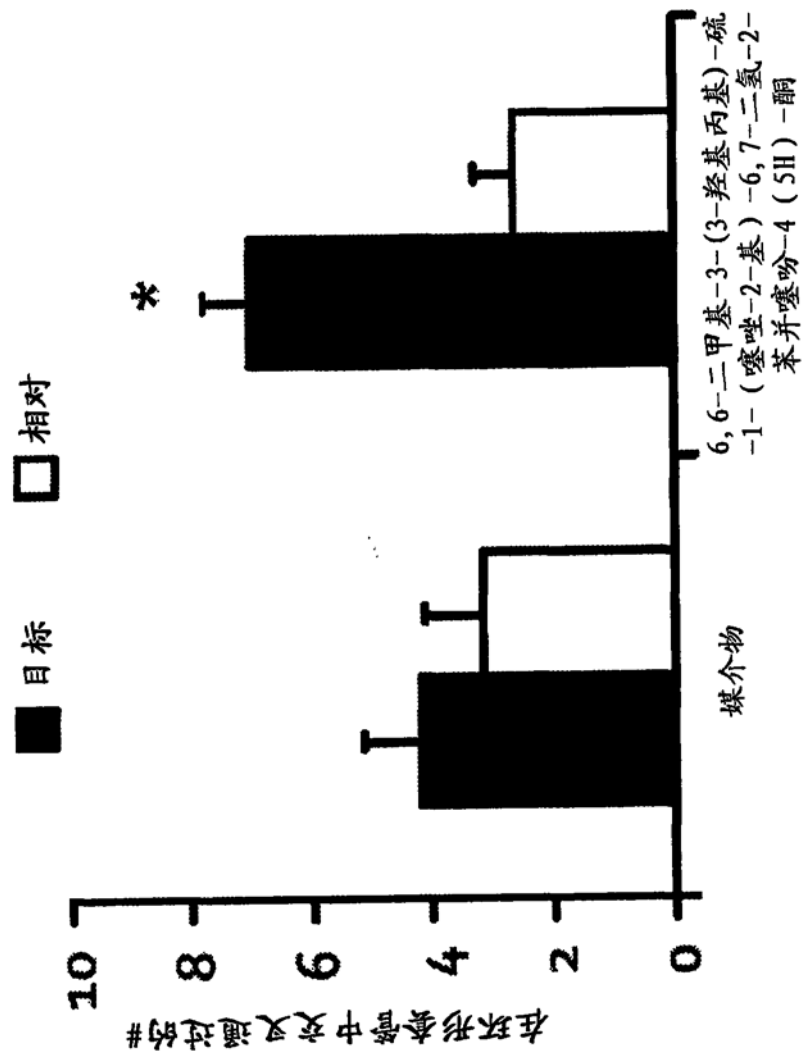


图8(C)